

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Prof. Dr. med. G. Neuhaus

Vergleich zwischen Galaktosebestimmung
im Blut und Urin
nach oraler Galaktosebelastung bei Gesunden
und Leberkranken

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Irmgard Ditzler, geb. Block
aus Bitche

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548809_0058

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Prof. Dr. med. G. Neuhaus

Vergleich zwischen Galaktosebestimmung
im Blut und Urin
nach oraler Galaktosebelastung bei Gesunden
und Leberkranken

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Irmgard Ditzler, geb. Block
aus Bitche

Referent : Professor Dr. med. Meta Alexander
Korreferent : Professor Dr. med. Klaus Borner



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin.

Promoviert am : 6. März 1971

Meinen Eltern gewidmet

Disposition

I Übersicht über Stoffwechsel und verschiedene Methoden der Galaktosebelastung

a) Stoffwechsel	Seite 1 - 10
b) Alte Methoden, Nachteile und Einwendungen	" 11 - 12
c) Moderne Methoden der oralen und intravenösen Galaktosebelastung, Vor- und Nachteile	" 13 - 16

II Eigene Versuche

a) Methodik	" 17 - 20
b) Ergebnisse	" 21 - 39
A Galaktosekonzentration im Blut	" (21 - 31)
B Galaktoseausscheidung im Urin	" (32 - 39)
c) Statistische Auswertung	" 40 - 50
d) Vergleich dieser Befunde mit anderen klinischen und histologischen Befunden	" 51 - 56

III Diskussion und Schlußfolgerungen

" 57 - 61

IV Zusammenfassung

" 62 - 63

V Literaturübersicht

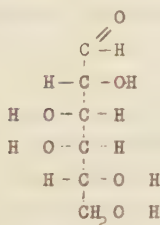
" 64 - 69

I Übersicht über Stoffwechsel und verschiedene Methoden der Galaktosebelastung

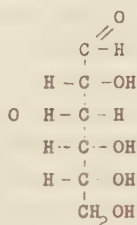
a) Stoffwechsel

Bevor wir einen Vergleich zwischen den verschiedenen Galaktosebelastungen darstellen, wollen wir anhand des Stoffwechsels der Galaktose aufweisen, daß sie besonders geeignet ist, eine Störung des Leberstoffwechsels anzuzeigen.

Unter physiologischen Bedingungen wird die Galaktose aus dem Darm resorbiert und in der Leber in Glukose umgewandelt und zu Glykogen synthetisiert, bzw. es erfolgt eine Glykolyse oder Glykogenolyse.



D-Galaktose



D-Glukose

Diese Vorgänge setzen eine völlig intakte Leberzelle und die Anwesenheit bestimmter Fermente voraus.

Die Galaktose wird vor allem in der Leber durch die Galaktokinase bei Anwesenheit von A T P in Galaktose-1-phosphat umgewandelt. Dann erfolgt die Umwandlung von Galaktose-1-phosphat zu Glukose-1-phosphat, was durch Einbau der Galaktose in ein Koferment geschieht (s. Abb. 1).

Der wesentliche Schritt ist also die reversible Umwandlung von Uridin-diphospho-galaktose in Uridin-diphospho-glukose durch die UDP-Galaktose-4-Epimerase.

Der Vorgang läuft wahrscheinlich über eine vorübergehende Dehydrierung, wobei das Koferment NADP ($= \text{DPN}$) ist. Solange NADP genügend vorhanden ist, wickelt sich der Prozeß mit einer bestimmten Geschwindigkeit ab, die durch die Michaelis-Menten-Konstante angegeben wird. Die reduzierte Form von Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat, NADPH^+ , hemmt aber die Epimerase, was sich deutlich auf den Galaktoseabbau auswirkt. Denselben Effekt kann man auch durch die Anwesenheit von Äthylalkohol erreichen, was TYGSTRUP und LUNDQUIST (44) und LUNDQUIST (27) deutlich demonstriert haben.

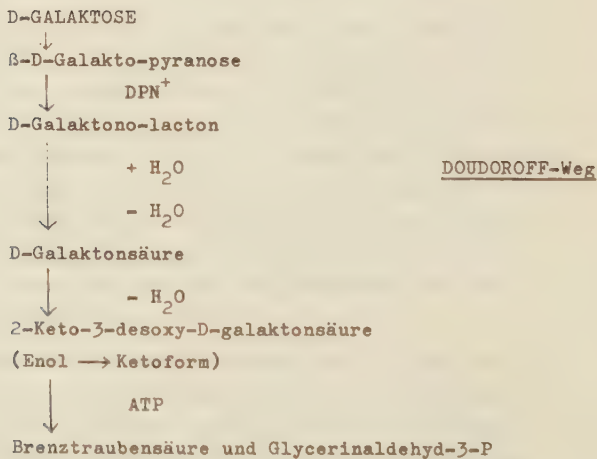
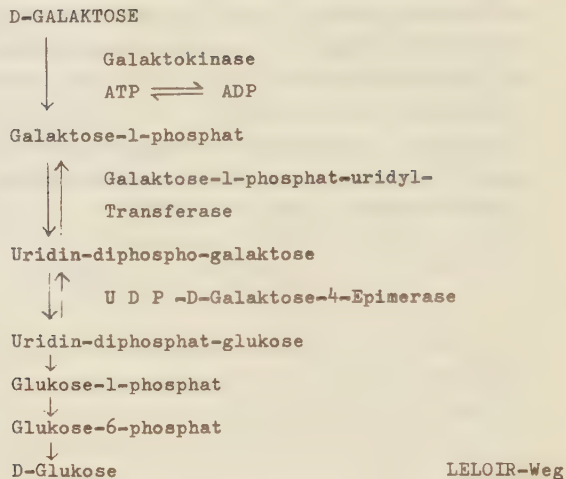
Die Wirkung des Alkohols auf den Kohlenhydratstoffwechsel erklären die Autoren in einer relativen Erhöhung von NADPH^+ gegenüber NADP , wodurch die Epimerase (UDPH) gehemmt und damit der Galaktoseabbau verlangsamt wird.

Unter physiologischen Bedingungen und bei morgendlicher Nüchternheit kann man annehmen, daß die UDP - Galaktose-4-Epimerase in genügender Konzentration vorhanden ist, um einen gleichmäßigen Abbau zu gewährleisten. Diese Epimerase ist im Zytoplasma der Leberzelle lokalisiert und stark vom Redoxpotential der Umgebung abhängig. Eine Veränderung des Redoxpotentials kann möglicherweise über eine Veränderung des Verhältnisses NADH_2/NAD laufen, was dann nach FORSANDER (9) durch die Größe des Laktat-Pyruvatquotienten gemessen werden könnte. Somit muß angenommen werden, daß mit der Galaktosebelastung eine Messung des Redoxpotentials der Leber erreicht wird.

Der Umbau von Galaktose wird aber nicht allein von der Anwesenheit der Epimerase bestimmt. Vielmehr sind, wie sich aus Abb. 1 ergibt, mehrere Fermente beteiligt, die sicher als Kriterien für den Umbau von Galaktose ebenfalls herangezogen werden müssen. Nach Untersuchungen von SEGAL und CUATRECASAS (38) gibt es zwei ver-

schiedene Möglichkeiten, die Galaktose abzubauen, wobei im sogenannten DOUDOROFF-Weg der Abbau der Galaktose über die Laktonbildung ohne Phosphorylierung möglich ist. Dieser irreversible Abbauweg spielt bei Säugetieren keine Rolle (Abb. 1). Die Gewinnung von Energie pro Mol Galaktose ist um 1 Mol A T P geringer als bei dem Abbau im LELOIR-Weg, da auf dem DOUDOROFF-Weg die Hälfte der Brenztraubensäure ohne Substratphosphorylierung entsteht.

Abb. 1



Der Umsatz exogener Galaktose im Gesamtorganismus hängt außer von der Konzentration dieser Fermente natürlich auch von der zugeführten Menge Galaktose ab. Nach WALDSTEIN et alii (46) wird bereits bei einer Plasmakonzentration von 75 mg % eine konstante Umsatzgeschwindigkeit von 500 mg/min erreicht.

Die Frage der Resorptionsfähigkeit für Galaktose war lange Zeit unklar, weil man klinisch von sehr verschiedenen Störungen der Kohlenhydratresorption wußte, ohne daß man den genauen pathophysiologischen Mechanismus kannte. Besonders in der Kinderheilkunde waren schon sehr früh Störungen der Resorption des Monosaccharids Galaktose im Rahmen einer "universellen Malabsorption", zum Beispiel bei der Zöliakie, bekannt. Außerdem wurden als Ursache von chronischen Durchfällen bei Säuglingen und Kleinkindern Störungen der Disaccharid-Absorption entdeckt, wie das kongenitale Laktose-Malabsorptions-Syndrom, das kongenitale Saccharose-Isomaltose-Malabsorptions-Syndrom und das kongenitale Glukose-Galaktose-Malabsorptions-Syndrom. Dazu kommen noch sekundäre Formen und zufällige Kombinationen von Laktose-Malabsorption, die manchmal mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen verbunden sind. Die genaue Übersicht wird in der Arbeit von Kistler und Haemmerli (22) gegeben. Bei ROMMEL und GRIMMEL (35) wird sogar von einer isolierten Galaktose-Malabsorption berichtet. Da die Aufnahme von Kohlenhydraten in die Intestinale Mucosazelle nur in Form der Monosaccharide Glukose und Galaktose erfolgt, muß ein gemeinsamer Transportmechanismus angenommen werden. Bereits CORI (6) wußte von der gegenseitigen Beeinflussung der Glukose und Galaktose zu berichten, wobei Galaktose am schnellsten resorbiert werden sollte. Die Hemmung der Galaktoseresorption durch Glukose und die

isolierte Galaktose-Malabsorption machen aber nach ROMMEL und GRIMMEL (35) die Annahme von zwei Transportsystemen wahrscheinlich. Das eine System könnte nur Galaktose und das andere Galaktose und Glukose über einen gemeinsamen Carrier transportieren. Dieser Carriermechanismus ermöglicht einerseits die Resorption gegen ein Konzentrationsgefälle, zum anderen ist der aktive Transport als osmotische Arbeit vom Energiestoffwechsel der Zelle abhängig. Dadurch können alle Faktoren, die eine Veränderung des Energiestoffwechsels bewirken, auf den aktiven Transport der Galaktose einwirken. Nebennierenrindenhormone, Thyroxin und weibliche Sexualhormone führen zu einer Beschleunigung der Resorption. Wichtig ist aber, daß Insulin keinen direkten Einfluß auf die Galaktoseresorption hat. Eine indirekte Wirkung des Insulins über eine Veränderung der freien Fettsäuren oder über die K^+ -Konzentration in der Membranzelle muß jedoch angenommen werden. Diese aktiven Membrantransporte können auch heute noch nicht genau erklärt werden. Man nimmt freibewegliche hypothetische Trägermoleküle in der Zellwand an, welche die hydrophilen Zuckermoleküle an den Grenzflächen der Membranen nach Art einer Ferment-Substrat-Bindung koppeln und in Form lipidlöslicher Komplexe durch die Cytoplasmamembran transportieren.

Wichtig in unserem Versuch war aber die gegenseitige Beeinflussung der Resorption und des Abbaus der Glukose und Galaktose. Nach HOLDSWORTH und DAWSON (18) soll zwar durch Glukose eine Hemmung der Galaktoseresorption um ca. 29 % eintreten, jedoch Galaktose keinen Einfluß auf die Glukoseresorption haben. Die Resorptionsbeeinflussung ist aber nach den Hypothesen von ROMMEL und GRIMMEL (33) und FISCHER und WEINLAND (7) wahrscheinlich.

In unseren Versuchen mußten wir unfreiwillig diese Tatsache der gegenseitigen Beeinflussung beim Abbau von Glukose und Galaktose feststellen. Zwei Patienten hatten entgegen der Anweisung während des Versuches gegessen, was sich dann deutlich auf die Galaktosämiekurve auswirkte (Abb. 2 und 3). Es kam beim Abbau der Galaktose wahrscheinlich zu einer kompetitiven Hemmung. Das heißt, es wurde keine Galaktose mehr zu Glukose umgewandelt. Die Galaktosekonzentration im Blut wurde höher und die Kurve fiel langsamer ab.

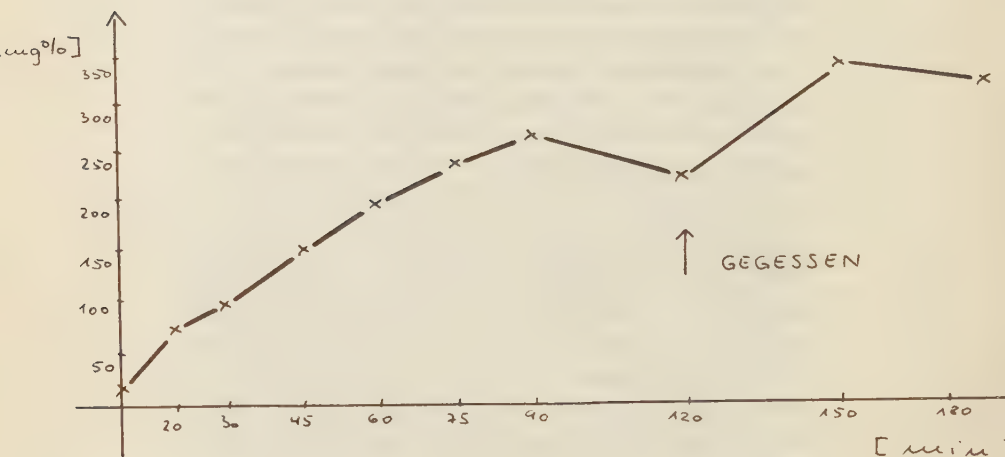
Schwieriger wird die Frage, ob es einen endogenen Galaktosestoffwechsel gibt, der damit auch eine bestimmte Galaktoseblutkonzentration verursachen würde. Obwohl wir in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen einen geringen, jedoch stark wechselnden Galaktosenüchternwert fanden, können wir diesen für unsere Untersuchungen praktisch vernachlässigen. Es sind aber in der Kinderheilkunde unter dem Namen Galaktosämie angeborene Stoffwechselstörungen bekannt, wobei Galaktose nicht auf dem üblichen Wege in Glukose umgesetzt werden kann. Wenn zum Beispiel ein Galaktokinase-mangel vorliegt, kann Galaktose nicht in Galaktose-1-phosphat überführt werden und es kommt zu einer Galaktosämie. Dieses kann zu einer erheblichen klinischen Symptomatik bei Kindern führen (Trinkunlust, Erbrechen, Diarrhoen und Kataraktbildung). Durch den Mangel an Galaktose-1-phosphat-uridyl-transferase kann es zu einem Aufstau von Galaktose-1-phosphat kommen, das dann vermehrt in der Augenlinse, in den Erythrozyten, in der Leber, Niere und im Gehirn abgelagert werden kann und durch Hemmung der Transaminierungsvorgänge und der Zellatmung entsprechende Symptome bzw. Schädigungen verursachen.

Patient Nr. 3

weiblich, 63 Jahre

schwere chron. Hepatitis, wahrscheinlich Zirrhose

Abb. 2



Neben den Störungen der Galaktoseresorption und den aufgeführten Enzymopathien, die vorwiegend bei Säuglingen und Kindern vorkommen, ist der Kohlenhydratstoffwechsel bei Erwachsenen vor allem bei exogenen und endogenen Schädigungen der Leber gestört. Die Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels, insbesondere der Galaktose, hat erhebliche Vorteile gegenüber anderen Leberfunktionsprüfungen:

1. Die Galaktose wird vorwiegend in der Leber umgebaut.
2. Es gibt keine spontanen Galaktosämien und nur äußerst selten Galaktosurien.

3. Im Gegensatz zu Glukose besteht eine geringere hormonelle Regulation. Galaktose ist nicht in der Lage, eine spontane Insulinsekretion hervorzurufen.

Diese Organspezifität und geringe Beeinflussung durch andere Faktoren lassen erkennen, daß die Galaktose günstige Voraussetzungen bietet, eine Funktionsbeeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels der Leber anzuzeigen.

Von den vielen Leberfunktionsproben, die es gibt, um die einzelnen Partialfunktionen der Leber zu erfassen, sind die wenigsten geeignet, eine exakte Diagnostik zu ermöglichen. Durch die weite Verbreitung bioptischer Methoden und Enzymdiagnostik ist die praktische Bedeutung der meisten Leberfunktionsproben erheblich zurückgegangen.

Doch weist vor allem F.W. SCHMIDT (37) darauf hin, daß man weder das laparoskopische Bild der Leber noch das histologische Ergebnis der Leberpunktion als Außenkriterien für die Aussagefähigkeit der Leberfunktionsproben verwenden kann. Es kommt vor, daß trotz eines normalen histologischen Bildes im Leberpunktat eine deutlich erhöhte Aktivität leberspezifischer Fermente im Serum gefunden wird, die sonst eine Leberschädigung aufzeigen. Darum ist es in jedem Fall geboten, mehrere Partialfunktionen zu untersuchen, eine Enzymdiagnostik durchzuführen und, wenn nötig, bioptische Maßnahmen zu ergreifen.

Dabei ist es schwer zu entscheiden, wieweit die Leberfunktionsproben zwischen den einzelnen Leberschädigungen differenzieren können. Wie ALEXANDER (1) bestätigt, lassen sich auch bei Anwendung mehrerer Tests und Untersuchungen eine akute Hepatitis von einem akuten Schub einer chronischen Hepatitis nicht immer sicher unterscheiden. Es findet sich keine Leberfunktionsprobe,

die signifikante Unterschiede ermittelt. Bei der angeführten Untersuchung (1) hatten die Quotienten

$\frac{\text{SGPT}}{\text{SGOT}}$ und $\frac{\text{SGPT}}{\text{Gesamtbilirubin}}$ die geringste Irrtums-

wahrscheinlichkeit. In erweiterter Form wird das auch von SCHMIDT (37) bestätigt, der für keine Methode eine befriedigende Aussage für möglich hält. Wenn also keine Methode eine sichere Differenzierung der verschiedenen Lebererkrankungen (akute Virushepatitis, chronische entzündliche Lebererkrankungen, toxische Lebererkrankungen) möglich macht, ist die Anwendung des oralen Galaktosebelastungstests durch die einfache Technik als Suchprobe und zur möglichen Unterscheidung des mechanischen und parenchymatösen Ikterus auch heute noch durchaus angebracht.

Wie KALK und WILDHIRT (20) in ihren Untersuchungen zeigten, konnten im Durchschnitt immerhin 71 % aller Erkrankungen der Leber mit der angegebenen Galaktoseprobe erfaßt werden. In dieser Arbeit verwendeten sie noch die alte Methode der Galaktosebestimmung aus dem Urin und stellten sie als noch empfindlicher als die Bromsulphthaleinprobe dar.

Am Ende der Untersuchung wird zu zeigen sein, wie weit der Galaktosetest die Kriterien der Reliabilität und Validität zu erfüllen vermag, was zweifellos zu den wenigen Voraussetzungen einer Funktionsprüfung überhaupt gehört.

b) Alte Methoden, Nachteile und Einwendungen.

Die von BAUER (3) 1906 angegebene Galaktoseprobe war lange Zeit in Deutschland eine der gebräuchlichsten Leberfunktionsproben. Nach der ursprünglichen Vorschrift werden morgens nüchtern 40 g Galaktose in 300 cm³ Tee gegeben und der Urin in 4-Stunden-Portionen über 12 Stunden gesammelt. Die Bestimmung des stark rechts drehenden Zuckers im Urin erfolgt polarimetrisch. Es kommt bei dieser Probe darauf an festzustellen, wieviel Gramm von den zugeführten 40 g Galaktose insgesamt im Urin ausgeschieden werden. Mehr als 3 g ausgeschiedene Galaktose gilt dabei als sicher pathologisch. Eine Ausscheidung von Werten zwischen 2 und 3 Gramm kann eine diffuse Lebererkrankung wahrscheinlich machen, während weniger als 2 Gramm nicht im Sinne einer Leberfunktionsstörung gewertet werden.

Von dieser ursprünglichen Galaktoseprobe sind im Laufe der Zeit eine Reihe von Modifikationen mit dem Ziel einer erhöhten Empfindlichkeit und Spezifität angegeben worden. WAGNER erhöhte schon 1914 und MECZNER 1933 die Flüssigkeitsmenge auf 1 Liter, um damit, wie sie glaubten, den Einfluß der Nieren auf die Galaktoseausscheidung möglichst zu eliminieren.

1937 und 1938 wurde diese Technik (40 g Galaktose in 1 Liter Tee) unter dem Namen Galaktose-Wasserprobe von POLLAK (31) als reine Leberfunktionsprobe eingeführt. Der Gesunde zeigte hierbei Galaktosekonzentrationen bis 0,7 % und eine Gesamtausscheidung bis 1,2 g im Urin, die bereits in den ersten 1 1/2 h erfolgte. Hier wird also nicht nur die absolut ausgeschiedene Menge beachtet, sondern auch die Urinkonzentration von Galaktose.

In der von LUDWIG (24) angegebenen und von STREHLER 1948 (19) empfohlenen "modifizierten Galaktoseprobe" werden drei Bewertungsmöglichkeiten als optimal empfohlen:

1. Die Konzentration von 0,35 % der ausgeschiedenen Galaktose sollte in der 1 1/2 Stunden-Portion des Urins nicht überschritten sein.
2. Der absolute Gehalt an Galaktose sollte in der 1 1/2 Stunden-Portion nicht über 2,5 g liegen.
3. Die Ausscheidungsdauer der Galaktose sollte nicht mehr als 2 h betragen.

STREHLER (19) hält den klinischen Wert dieser modifizierten Probe für verschieden von dem der BAUER'schen Galaktoseprobe. Als wichtigstes Kriterium der größeren Empfindlichkeit betrachtet STREHLER (19) die Angabe der Konzentration. Nach ihm fällt die Probe bei Hepatitis, länger dauerndem Verschlauß-ikterus, Leberzirrhose, Stauungsleber, metastasierenden Neoplasmen und bei Lues durchweg positiv aus. Nach STREHLER (19) ist diese modifizierte Probe für die Erkennung latenter Leberschädigungen von Bedeutung. Während also bei BAUER (3) die Höhe der Galaktosurie als Maß für Ausdehnung und Intensität der parenchymatösen Schädigung verwendet wird, ist bei der Methode nach LUDWIG bzw. STREHLER durch Verwendung der drei Kriterien die Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit der Galaktosebelastung erheblich gesteigert. Allerdings hat auch STREHLER (20) schon auf die Möglichkeit einer neurogenen Toleranzerniedrigung der Galaktose hingewiesen.

c) Moderne Methoden der oralen und intravenösen
Galaktosebelastung, Vor- und Nachteile

Alle genannten Methoden der Messung der Galaktoseausscheidung bzw. -konzentration berücksichtigen weder die Abhängigkeit der Ausscheidung von der Diurese, der Galaktosekonzentration im Blut, noch werden andere Parameter der Nierenfunktion in Betracht gezogen. Wie weit die gleichzeitige Glukoseausscheidung eine Galaktoseausscheidung beeinflusst, ist mit Sicherheit bis jetzt noch nicht geklärt. Deswegen hat es an Versuchen nicht gefehlt, durch gleichzeitige Blutzuckerbestimmungen eine Verfeinerung und Verbesserung der Galaktosebelastungsprobe zu erreichen. Die wesentlichsten Verbesserung der Galaktoseprobe war nicht die vorwiegend von amerikanischen Autoren (2, 12) angegebene i.v.-Methode, sondern die photometrische Bestimmung der Galaktosekonzentration im Blut mit Galaktose- bzw. Glukoseoxydase. Die enzymatische Methode war wegen ihrer einfachen Handhabung, der ungefährlichen Substanzen und der hohen Substratspezifität ein wesentlicher Fortschritt in der Bestimmung der Galaktosekonzentration im Blut. Während nach HJELM (17) die Glukoseoxydase bereits 1878 durch BOTREUX beschrieben wurde und bereits 1928 von MÜLLER isoliert wurde, wurde die Galaktoseoxydase erst 1959 entdeckt und aus *Dactylium dendroides* isoliert. Da dieses Enzym jedoch nicht die hohe Substratspezifität der Glukoseoxydase aufweist und außerdem Galaktoseamine und Galakturonsäure oxydiert, benutzten TYGSTRUP und WINKLER (42) 1954 die Glukoseoxydase (Notatin), um die Galaktosekonzentration im Blut nach oraler Galaktosebelastung, zum anderen auch als Mikromethode zur Bestimmung der Galaktose aus Kapillarblut bei Säuglingen mit Verdacht auf Galaktosämie.

Während die Vorteile der enzymatischen Bestimmungen der Galaktose allgemeine Anerkennung gefunden haben, ist es zum Teil nach wie vor umstritten, wie man die Galaktose applizieren soll: durch orale Gabe oder intravenöse Injektion. Um die unsicheren Faktoren der Resorption und die Begrenzung der Resorption durch die Magenentleerung zu umgehen, glaubte man zunächst, durch die Einführung der intravenösen Galaktoseinjektionen die Sensibilität und Aussagefähigkeit des Galaktosetests bei Lebererkrankungen entscheidend verbessern zu können. Es ist daher interessant, daß die gewonnenen Ergebnisse der i.v.-Methode, die seit 20 Jahren von zahlreichen Autoren (2, 10, 12) angegeben werden, keine wesentliche Verbesserung der Galaktoseprobe bringen.

Auch bei dieser Methode gibt es Variablen, die durch einmalige intravenöse Injektion oder Infusion nicht eliminiert werden können. Einmal kennen wir nicht den genauen Verteilungsraum der Galaktose, zum anderen ist die Eliminationsrate der Galaktose durch die Leber nicht eindeutig zu bestimmen. Dabei müßte im günstigsten Fall angenommen werden, daß die Eliminationsgeschwindigkeit unabhängig von der Blutgalaktosekonzentration und Glukosekonzentration ist.

In neueren Arbeiten von TENGSTRÖM (40) und vor allem TYGSTRUP (41) wird daher der Versuch unternommen, nach einer intravenösen Injektion von Galaktose die Eliminierungskapazität der Leber zu bestimmen und mathematisch zu beschreiben. Die funktionelle Kapazität des Eliminationsprozesses ist dann erreicht, wenn ein weiterer Anstieg der Galaktosekonzentration im Blut keine erhöhte Elimination zeigt. Diese maximale Eliminationsrate wird als Lebermaß (L_m = liver mass) analog der tubulären Sekretion oder Reabsorption der

Niere Tm (tubular mass) bezeichnet. Diese angegebene Methodik ist jedoch für den klinischen Routinebetrieb zu kompliziert. Außerdem werden die wichtigsten Störfaktoren bei der intravenösen Galaktosetechnik nicht vollständig eliminiert:

- 1) die verschiedene Permeabilität der Galaktose durch die Zellmembranen
- 2) die Größe des Verteilungsraumes
- 3) die funktionelle Abhängigkeit des Galaktosestoffwechsels in der Leber von ihrer Größe und ihrer Durchblutung.

Nach TYGSTROP und WINKLER (43) 1958 ist ein vollständiger Ausgleich der Konzentrationen in den verschiedenen Räumen erst nach 2 Stunden erreicht, das Galaktosestoffwechselsystem bei einer Blutgalaktosekonzentration über 50 mg/100 ml gesättigt. Bei höheren Galaktosämiewerten ist die Elimination damit weitgehend von der Konzentration unabhängig.

Wie aus der Arbeit von FÜRSTER, HASLBECK und MEHNERT (10), die einen Vergleich zwischen oraler und intravenöser Galaktosebelastung durchgeführt haben, zu ersehen ist, ist die orale Galaktoseprobe wesentlich empfindlicher als die i.v.-Methode. Die Brauchbarkeit der oralen Galaktosebelastung wird auch durch die Arbeit von ROMMEL und GRIMMEL (32) aufgezeigt. Die genannten Autoren und die Ergebnisse unserer eigenen Versuche bestätigen, daß die orale Verabreichung der Galaktose bei photometrischer Bestimmung der Galaktosämiekurve durchaus genügt, um im Besitz einer brauchbaren und genügend empfindlichen Leberfunktionsprobe zu sein. Dabei bleibt nur zu fragen, wieviel Galaktose oral gegeben werden soll. Während ROMMEL und GRIMMEL (32) mit 40 g Galaktose, die in 250 ml warmem Wasser gelöst waren, gearbeitet haben, verwendeten wir 100 g Galaktose.

Dabei gingen wir von den Erfahrungen der Arbeiten von FÖRSTER, HASLBECK und MEHNERT (10) aus. Diese Autoren haben bei verschiedenen Versuchsreihen 40, 100 und 200 g Galaktose in 500 ml Tee verabreicht. Weiter haben sie auch, wie bereits angeführt, i.v.-Galaktosebelastungen mit verschiedenen Konzentrationen, 0,25 g/kg, 0,4 g/kg und 1 g/kg Körpergewicht, durchgeführt. Dabei erzielten sie bei oraler Gabe mit 100 g Galaktose 1967 in 500 ml, 1968 in 400 ml Tee die besten statistischen Ergebnisse. Die orale Methode hat den Vorteil, für den Patienten angenehmer zu sein und sich leichter durchführen zu lassen.

Wir haben uns für die orale Verabreichung von 100 g reiner Galaktose in 500 ml Tee bei photometrischer Bestimmung der Galaktosekonzentration im Blut entschlossen.

Als Vergleich haben wir die Galaktoseausscheidung im Urin mit 40 g und 100 g Galaktose, die auch in 500 ml Tee gelöst waren, bei lebergesunden und leberkranken Patienten geprüft.

II Eigene Versuche

a) Methodik

Den oralen Galaktosebelastungstest mit 100 g Galaktose in 500 ml schwarzem Tee führten wir bei insgesamt 40 Patienten in der Zeit zwischen 8.⁰⁰ und 11.⁰⁰ Uhr morgens nüchtern unter Einhaltung von Bettruhe durch. Der Tee mußte möglichst schnell getrunken werden. Vorher entnahmen wir 0,1 ml Blut aus dem Ohrläppchen. 20, 30 45, 60, 75, 90, 120, 150 und 180 min., nachdem der Tee getrunken worden war, entnahmen wir jeweils wieder 0,1 ml Blut aus dem Ohrläppchen.

Bei den 40 Patienten handelte es sich um 20 Lebergesunde und 20 Leberkranke.

Bei den Lebergesunden führten wir den Test nur einmal durch. Die Leberkranken wurden bei Beginn der stationären Aufnahme, in der Mitte und am Ende der klinischen Behandlung mit dem oralen Galaktosebelastungstest untersucht. Bei einem durchschnittlichen Klinikaufenthalt von 6 Wochen betrugen somit die Abstände zwischen den einzelnen Belastungen jeweils 14 Tage.

Eine Lebererkrankung wurde dann angenommen, wenn neben den klinischen Befunden folgende Laborwerte pathologisch ausfielen:

- 1) Transaminasen (SGOT, SGPT, LDH)
- 2) Thymol- und Takata-Reaktion (Eiweißlabilitätsproben)
- 3) Bromsulphthaleinprobe
- 4) Bestimmung des Gesamteiweißes mittels der Elektrophorese.

In diesen Fällen wurde außerdem zur Sicherung der

Diagnose eine histologische Kontrolle durchgeführt, wobei das Material durch Leberblindpunktion mit einer Menghini-Nadel gewonnen wurde. Der überwiegende Teil der untersuchten Patienten litt an infektiöser Hepatitis. Es wurde die übliche konservative Therapie durchgeführt, womit in den meisten Fällen ein Erfolg erzielt werden konnte. Dieses wurde durch die Normalisierung der Leberfunktionsproben, Besserung der subjektiven Beschwerden und Verschwinden des Ikterus angenommen.

Zur photometrischen Bestimmung der Galaktosekonzentration im Blut benutzten wir eine von uns modifizierte Methode nach SØNDERGAARD (39).

Dazu waren folgende Arbeitsgänge notwendig:

- 1) 0,1 ml Blut aus dem Ohrläppchen wurde zu 1 ml Aqua bidest. gegeben und die Hämolyse abgewartet.
- 2) Dann wurden 0,2 ml Glukoseoxydase hinzugegeben (die Glukoseoxydase wurde von der Firma Merck, Darmstadt, bezogen).
- 3) Die mit Gummistopfen verschlossenen Röhrchen wurden 90 min in ein Wasserbad von 37° C gestellt.
- 4) Danach wurden 0,5 ml Ba (OH) und 0,2 ml Zn SO_4 zugesetzt. Anschließend wurde 15 min bei 3000 Umdrehungen/min zentrifugiert.
- 5) Der klare Überstand wurde in 5 ml Anthron-Lösung, die in Eiswasser stand, pipettiert.
- 6) Nach einem 4-min-Wasserbad von 80° C ließ man die Lösung auf Zimmertemperatur abkühlen.
- 7) Es wurde mit dem Eppendorf Photometer bei 578 m μ gemessen.
- 8) Der Galaktosestandardwert wurde mit 0,1 ml Aqua bidest. bestimmt.

Aus der abgelesenen Extinktion wurde dann durch Umrechnung die Galaktosekonzentration bestimmt.

Zum besseren Verständnis bringen wir folgendes Beispiel:

Es handelt sich um eine 65-jährige Patientin, bei der die Diagnose Hepatitis infectiosa neben den klinischen und laborchemischen Untersuchungen auch durch den histologischen Befund gesichert werden konnte. Die aufgeführten Werte wurden bei der 2. Probe (in der 4. Woche der stationären Behandlung) von uns gewonnen.

Probe II (4. Woche)

	Zeit (min.)	Extinktion	Galaktosekonzentration (mg %)
1	nüchtern	0,037	26
2	20	0,128	92
3	30	0,184	132
4	45	0,238	170
5	60	0,300	214
6	75	0,345	246
7	90	0,360	257
8	120	0,340	243
9	150	0,250	179
10	180	0,200	143

Die Standardabweichung betrug in dieser Probe 0,14.
Aus der Extinktion E und der Standardabweichung s wurde nach der Formel

$$K = \frac{E \cdot 100}{s}$$

die Galaktosekonzentration in mg % gewonnen. Als

Beispiel wurde nach 180 min die Extinktion von 0,2 gemessen.

$$K = \frac{0,2 \cdot 100}{0,14} = 142,85 = 143 \text{ mg Galaktose.}$$

Gleichzeitig wurde die Galaktoseausscheidung im Urin polarimetrisch bestimmt. Zwei Stunden nach Gabe des Tees mußte zum ersten Mal Urin gelassen werden, danach jeweils in Abständen von einer Stunde. Die Urinausscheidung wurde so lange kontrolliert, bis keine Galaktose mehr ausgeschieden wurde. Dies war in der Regel in der zweiten Urinportion erreicht, also nach drei Stunden. Aus der Urinmenge und der Konzentration der einzelnen Urinportionen wurde die Gesamtausscheidung der Galaktose bestimmt. Da die Polarimeter jedoch für Dextrose geeicht sind, muß der gefundene Polarisationswert mit dem Faktor 0,65 multipliziert werden.

Aus Interesse haben wir bei allen lebergesunden und einigen leberkranken Patienten auch die leicht veränderte alte Galaktosebelastungsprobe nach BAUER (1906) mit 40 g Galaktose in 500 ml Tee durchgeführt. Der Urin wurde gesammelt und polarisiert. Eine Galaktoseausscheidung von mehr als 3 g wurde als pathologisch angesehen.

b) Ergebnisse

1. lebergesunde Patienten

Unter lebergesund wurden alle Patienten verstanden, bei denen weder aus der Anamnese noch aus dem klinischen Bild auf eine Leberaffektion geschlossen werden konnte und die Transaminasen normal waren.

Patienten mit Magen-Darm-Störungen wurden nicht verwendet, da - wie bereits in der Einleitung begründet - mit einer Beeinflussung der Resorption gerechnet werden muß.

Bei insgesamt 20 Patienten im Alter von 16 - 65 Jahren wurde der orale Galaktosebelastungstest mit 100 g Galaktose bei photometrischer Bestimmung nach der angegebenen Methode einmal durchgeführt. Die Galaktosebelastung erfolgte bei den Lebergesunden unter denselben standardisierten Bedingungen wie bei den Leberkranken. Das heißt, der Test wurde morgens nüchtern unter Einhaltung von Ruhebedingungen durchgeführt.

Ein Einfluß des Alters auf die Galaktosämiekurven bei gesunden Versuchspersonen konnte bei der geringen Anzahl der Versuchspersonen und der stark steuenden Altersverteilung nicht bewiesen werden, obwohl die erheblichen Steuungen bei der statistischen Auswertung eine Änderung des Redoxpotentials mit höherem Alter auch bei lebergesunden Patienten vermuten lassen.

Der durchschnittliche Galaktosenüchternwert, der bei 20 Patienten im Alter von 16 - 65 Jahren nach der beschriebenen Methode gemessen wurde, betrug $8,2 \text{ mg\%} \pm 5,76 \text{ mg\%}$. Der Maximalwert wurde bei allen Versuchspersonen bis auf eine Ausnahme nach 90 min gemessen. Diese Patientin gab jedoch nachträglich zu, nach 10 min gegessen zu haben. Es ist interessant, wie sich

hier durch den Einfluß der Glukose der Maximalwert der Galaktosämiekurve verschiebt bzw. die ganze Kurve höher wird (s. Abb. 3).

Den gleichen Effekt konnten wir auch bei einer leberkranken Patientin feststellen, wo dieser Effekt stärker hervortritt (s. Abb. 2).

Der durchschnittliche Maximalwert nach 90 min betrug $76,6 \text{ mg \%} \pm 28,08$. Dann fällt die Kurve langsam ab, nach 180 min ist jedoch der Ausgangswert noch nicht erreicht. Nach drei Stunden haben wir in allen Fällen den oralen Galaktosebelastungstest beendet, weil eine weitere Durchführung keine Aussage bringt und den Patienten die Unannehmlichkeit, länger nüchtern zu bleiben, erspart werden sollte.

Abb. 3

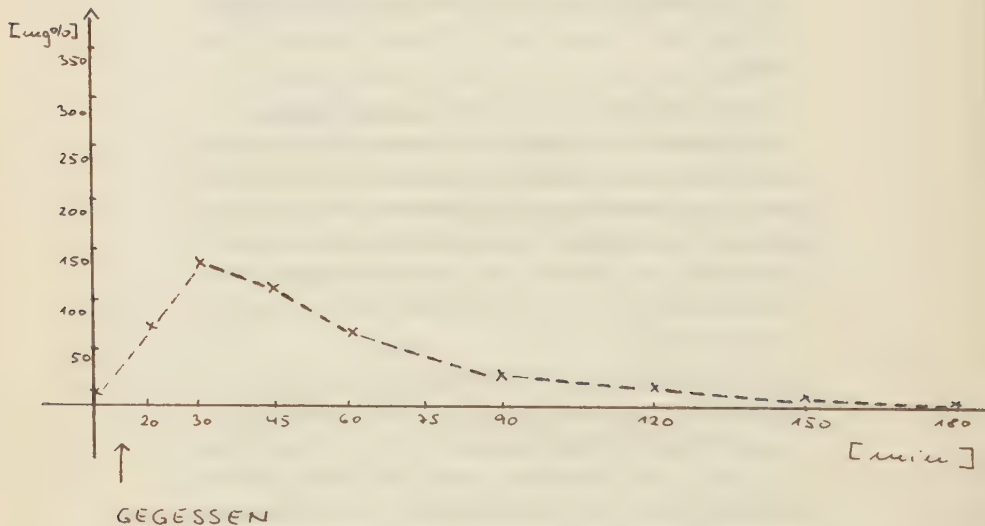
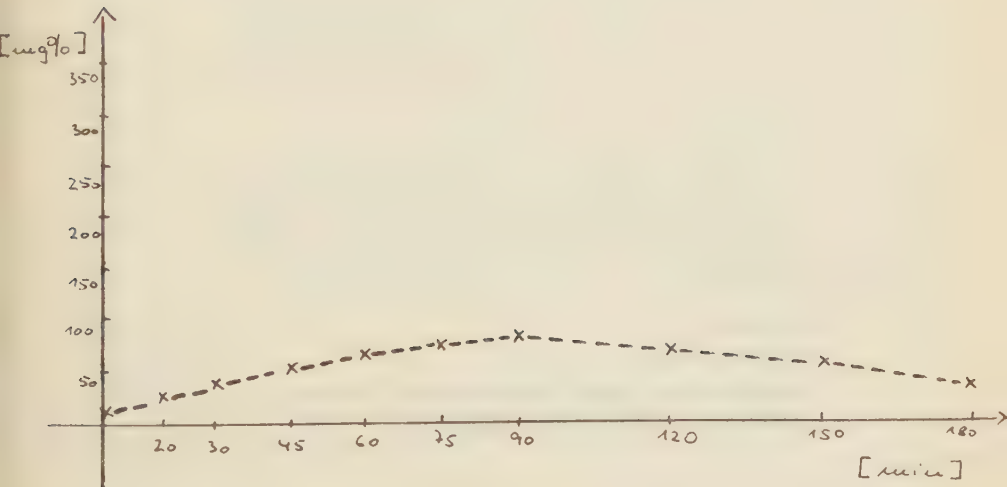


Tabelle und Kurve der errechneten Mittelwerte der Galaktosekonzentration im Blut der lebergesunden Patienten

	Zeit (min)	Galaktosekonzentration (mg %)	Standard- abweichung
1	nüchtern	8,2	5,76
2	20	23,36	10,54
3	30	36,93	15,15
4	45	51,5	21,44
5	60	62,5	23,90
6	75	69,11	27,2
7	90	76,6	28,08
8	120	60,4	24,45
9	150	42,50	19,70
10	180	27,5	17,04

Graphische Darstellung Nr. 4



A 2. Leberkranke Patienten

Die Kriterien für die Gruppe "Leberkranke" wurden aus der Anamnese, den klinischen Befunden (Ikterus, vergrößerte oder in der Konsistenz veränderte Leber, vergrößerte Milz, Ausbildung eines Kollateralkreislaufes, Hautzeichen), Elektrophorese, Gesamteiweiß, SGPT, SGOT, Thymol, Takata, alkalische Phosphatasen und Bilirubin gestellt. Außerdem wurde zur Sicherung der Diagnose eine Leberbiopsie mit einer Menghini-Nadel durchgeführt.

Die orale Galaktosebelastung mit 100 g reiner Galaktose in 500 ml Tee wurde bei 20 Patienten am Anfang, in der Mitte und am Ende der klinischen Behandlung vorgenommen (Probe I - III). Die stationäre Behandlung dauerte in der Regel 6 Wochen.

Unter den Patienten wurde keine bestimmte Auswahl getroffen. Bei allen Patienten, die sich in der Zeit vom März 1967 bis November 1967 auf den Stationen 14 a und 14 c der I. Med. Klinik im Krankenhaus Westend mit einer Leberaffektion in stationärer Behandlung befanden, wurde die orale Galaktosebelastungsprobe durchgeführt.

Zur besseren Übersicht wollen wir das Beispiel eines Patienten ausführlich darstellen, bevor wir die Kurve der Mittelwerte der 20 leberkranken Patienten aufzeichnen.

Patient Nr. 14

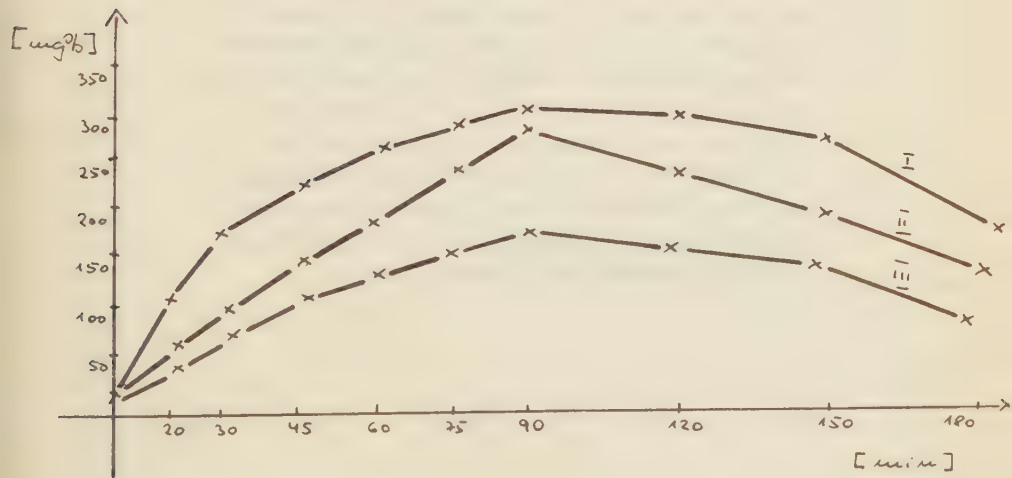
weiblich, 47 Jahre

Histologischer Befund: Mittelschwere, subchronische, vorwiegend interstitielle Hepatitis.

Galaktosekonzentration (mg %)

Zeit (min)	Probe I	Probe II	Probe III
	15	23	12
20	144	64	51
30	179	98	74
45	218	139	109
60	264	187	127
75	272	242	158
90	298	281	179
120	202	230	164
150	168	198	141
180	135	127	71

Graphische Darstellung Nr. 5



Um einen Vergleich mit anderen durchgeführten Leberfunktionsproben herstellen zu können, wollen wir einmal Transaminasen und Bilirubinwerte, die wir bei dem Patienten 14 gemessen haben, in einer Tabelle zusammenfassen:

Probe	I	II	III
Gesamtbilirubin (mg %)	8,5	1,8	1,4
direkt "	5,6	1,0	0,8
indirekt "	2,9	0,8	0,6
SGOT (IE/l)	418	25	16
SGPT (IE/l)	410	32	12

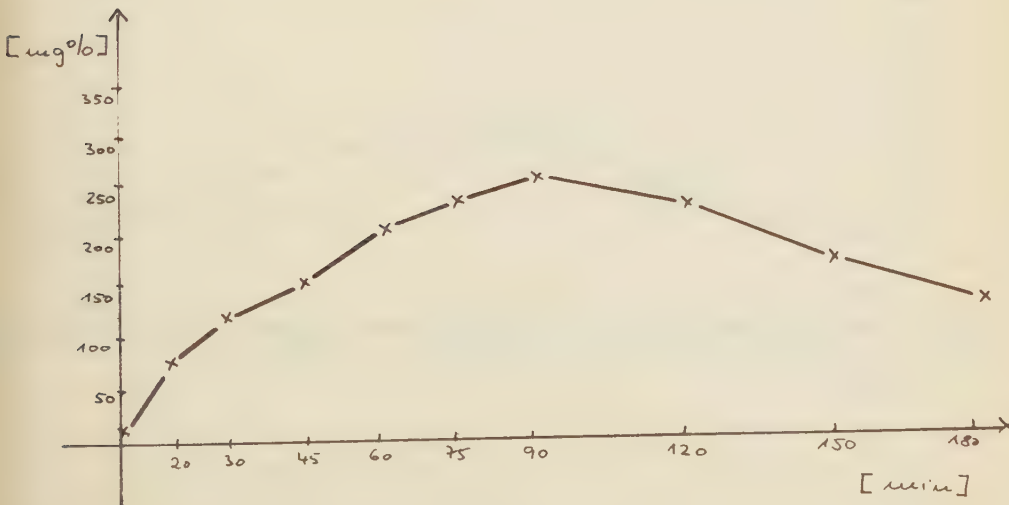
Aus diesen Werten ist zu ersehen, daß eine hohe Korrelation zwischen den Bilirubinwerten und den Transaminasen bei der akuten bzw. chronischen Hepatitis zu bestehen scheint. Wie wir aber in der Gesamtübersicht zeigen können, hängt diese Beziehung vorwiegend von der Art der Leberschädigung ab. In keinem Fall besteht ein Zusammenhang mit dem Ausmaß der Galaktosämiekurven. Bestenfalls kann nur die rückläufige Tendenz aller Werte auf eine Restitution hinweisen. Jedoch fällt auf, daß bei der Probe III sowohl die Transaminasen als auch Bilirubin im Bereich der Norm sind, während die Galaktosämiekurve noch sehr erhöht ist. Dieses spricht entweder für die Empfindlichkeit der Probe oder für eine längere Zeit bestehende Störung im KH-Stoffwechsel.

Tabellen und graphische Darstellungen der Mittelwerte
aus Probe I, II und III bei den leberkranken Patienten.

Probe I

Zeit (min)	Mittelwerte (mg %)	Standardabweichung (s)
nüchtern	11,62	6,69
20	80,50	32,10
30	119,30	43,05
45	145,50	52,20
60	208,40	57,75
75	233,50	54,60
90	256,25	48,90
120	214,00	46,65
150	164,10	61,25
180	126,50	62,90

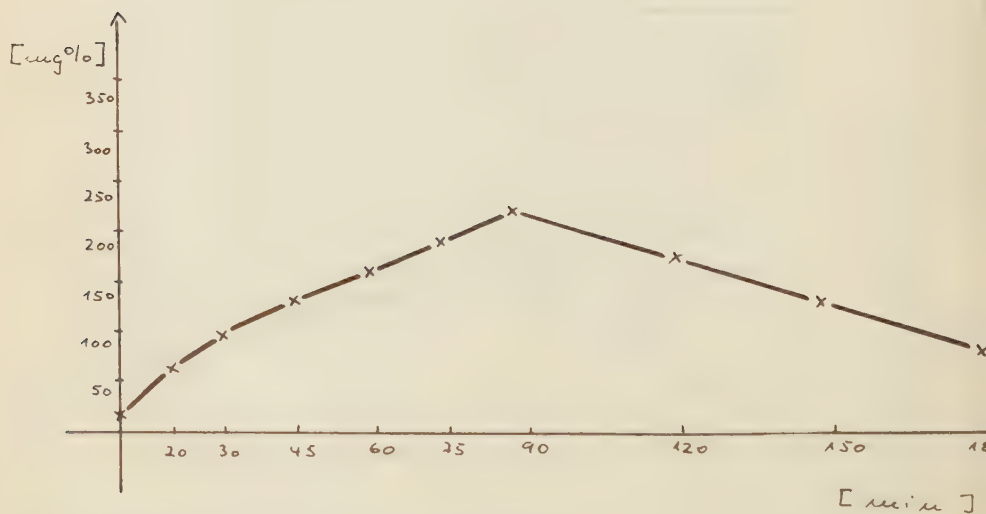
Graphische Darstellung Nr. 6



Probe II

Zeit (min)	Mittelwerte (mg %)	Standardabweichung (s)
nüchtern	20,12	5,70
20	72,18	20,30
30	96,40	25,25
45	132,65	25,80
60	161,93	32,80
75	189,40	39,48
90	214,50	42,60
120	173,50	46,70
150	133,65	40,80
180	88,72	39,80

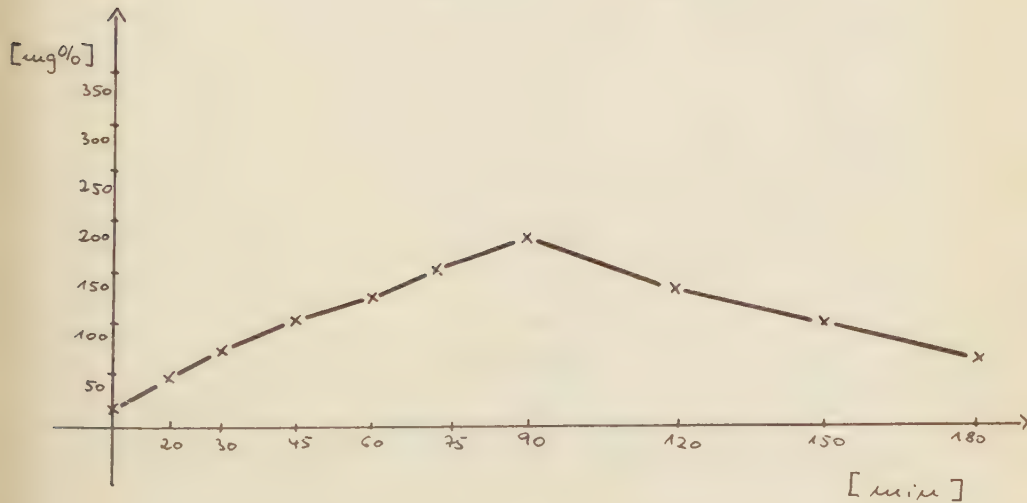
Graphische Darstellung Nr. 7



Probe III

Zeit (min)	Mittelwerte (mg %)	Standardabweichung (s)
nüchtern	14,31	5,58
20	52,50	8,85
30	72,50	15,03
45	112,00	30,00
60	132,00	31,20
75	154,00	32,85
90	185,86	44,40
120	132,35	36,35
150	119,25	38,16
180	73,88	32,55

Graphische Darstellung Nr. 8

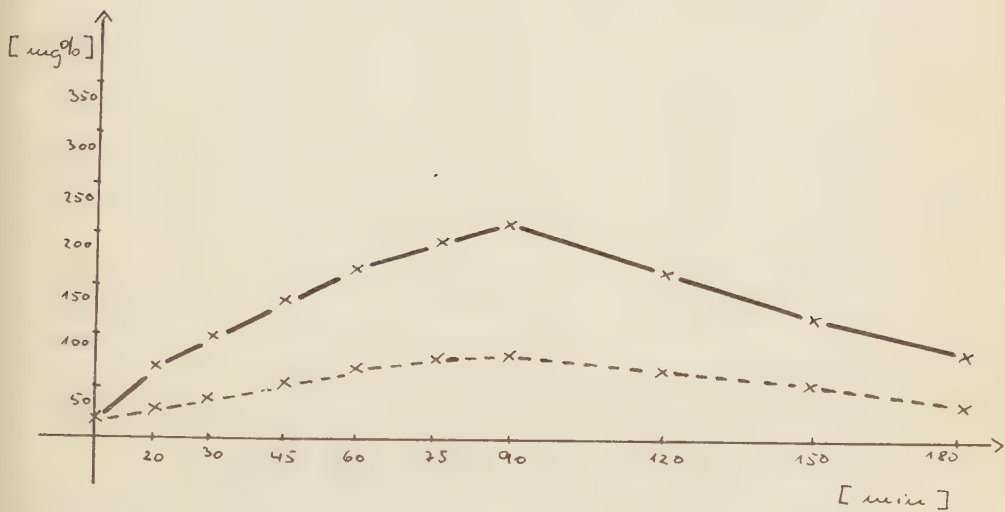
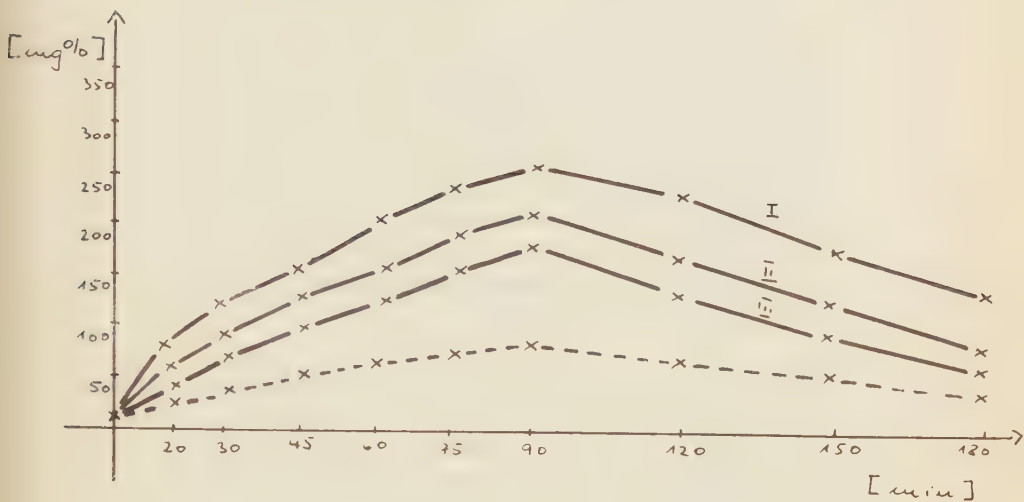


Da wir den Zeitpunkt der oralen Galaktosebelastung bei unseren Patienten willkürlich festgelegt haben und der Beginn der klinischen Behandlung nicht mit dem Beginn der Erkrankung zusammenfällt, berechneten wir auch den Mittelwert aus den drei verschiedenen Belastungen. Dieser Mittelwert soll für uns einen möglichen Wert repräsentieren, der bei allen leberkranken Patienten zu jedem beliebigen Zeitpunkt der Erkrankung gewonnen werden könnte.

Zur besseren Übersicht wollen wir einmal die Mittelwertskurve der 20 leberkranken Patienten zum Vergleich mit den Mittelwertskurven der 20 leberkranken Patienten in Probe I, II und III graphisch darstellen, zum anderen mit der aus diesen gewonnenen Mittelwertskurve.

Zeit (min)	Mittelwerte aus den drei Mittelwertskurven (mg %)
nüchtern	15,35
20	68,39
30	96,07
45	130,05
60	167,44
75	192,30
90	218,87
120	173,20
150	139,00
180	96,37

Graphische Darstellung Nr. 9 und Nr. 10



x — x LEBERKRANK
 x - - - x LEBERGESUND

B 1. Galaktoseausscheidung im Urin bei Lebergesunden
nach oraler Galaktosebelastung mit 40 und 100 g
Galaktose unter standardisierten Bedingungen

Um einen Vergleich der enzymatischen Galaktosebestimmung im Blut nach der angegebenen Methode mit der ursprünglichen Bestimmung der Galaktoseausscheidung im Urin vornehmen zu können, haben wir bei den gleichen 20 lebergesunden Patienten nach oraler Galaktosebelastung mit 100 g die Galaktoseausscheidung im Urin polarimetrisch bestimmt. Außerdem bestimmten wir aus Interesse die Galaktoseausscheidung im Urin nach Gabe von 40 g Galaktose.

Der Urin wurde in 1-Stunden-Portionen gesammelt. Nach der dritten Portion fand sich meistens keine Galaktose mehr im Urin. Die polarimetrisch als Glukose ermittelten Werte müssen mit dem Faktor 0,62 multipliziert werden, um die Galaktosewerte zu erhalten.

Dabei ergaben sich folgende Werte:

Pat.-Nr.	Gabe von 40 g Galaktose	Gabe von 100 g Galaktose
1	0,60	12,14
2	0,09	9,58
3	1,50	5,89
4	0,60	10,73
5	0,85	12,27
6	1,20	11,91
7	0,80	11,06
8	0,75	9,81
9	0,89	11,17
10	1,20	2,55
11	2,30	10,06
12	2,60	13,97
13	2,70	13,74
14	0,7	6,58
15	0,10	3,17
16	0,30	11,23
17	1,40	8,25
18	0,90	7,54
19	1,30	13,96
20	2,10	2,10

Die Galaktoseausscheidung im Urin bei Lebergesunden nach Gabe von 40 g Galaktose betrug im Mittelwert $0,75 \text{ g} \pm 0,687$. Kein Patient hatte mehr als 3 g ausgeschieden. Die Ausscheidung nach Gabe von 100 g

B 2. Galaktoseausscheidung im Urin bei Leberkranken
nach oraler Galaktosebelastung mit 100 g Galak-
tose in 500 ml Tee unter standardisierten Be-
dingungen.

Bei unseren 20 leberkranken Patienten führten wir
nach oraler Galaktosebelastung unter den bekannten
Bedingungen neben der enzymatischen Bestimmung der
Galaktosekonzentration im Blut auch die Messung der
Galaktoseausscheidung im Urin durch.

Wie bei den Lebergesunden wurde der Urin in 1-
Stunden-Portionen gesammelt, bis die Urinprobe
keine Galaktose mehr enthielt, was meistens nach
der dritten Portion erreicht wurde. Die Galaktose
wurde polarimetrisch nachgewiesen.

Die Urinprobe wurde gleichzeitig mit den Bestimmun-
gen der Galaktosämiekurven am Anfang, in der Mitte
und am Ende der klinischen Behandlung durchgeführt.

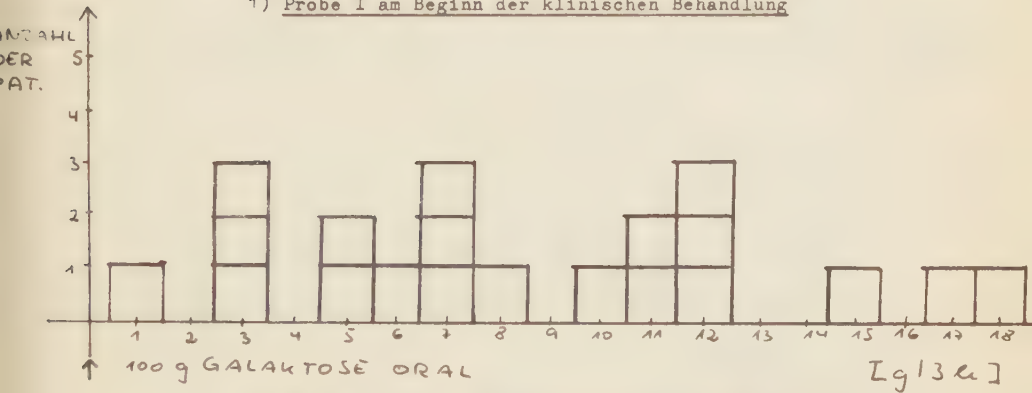
Dabei fanden sich folgende Werte:

Pat.-Nr.	I. Probe	II. Probe	III. Probe
1	7,23	6,59	5,48
2	11,12	14,19	13,12
3	4,56	6,42	10,17
4	0,96	4,36	2,57
5	12,00	13,26	--
6	18,00	13,28	9,79
7	3,17	4,10	2,89
8	6,56	4,53	--
9	4,8	9,74	7,49
10	12,0	7,68	5,17
11	17,05	10,12	8,46
12	11,9	9,8	6,53
13	7,63	9,75	11,23
14	14,8	2,37	1,27
15	7,41	9,81	5,60
16	3,01	2,90	3,41
17	2,91	7,48	--
18	10,20	9,81	7,58
19	5,87	4,99	4,01
20	11,03	9,25	--

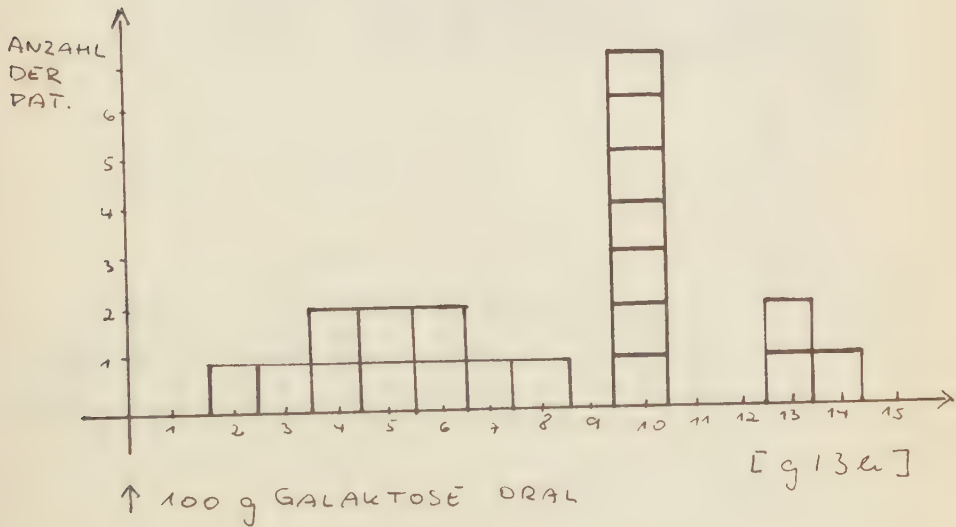
Zur besseren Übersicht stellen wir die Ergebnisse der drei verschiedenen Belastungen graphisch dar:

Graphische Darstellung Nr. 13 und Nr. 14

1) Probe I am Beginn der klinischen Behandlung

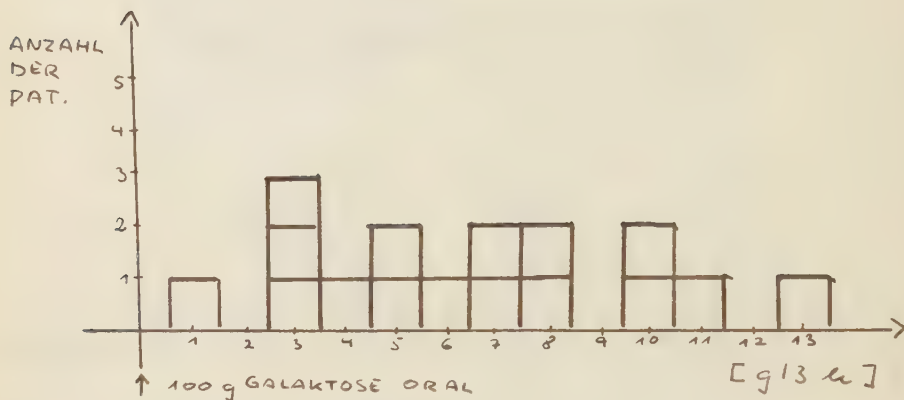


2) Probe II in der Mitte der klinischen Behandlung

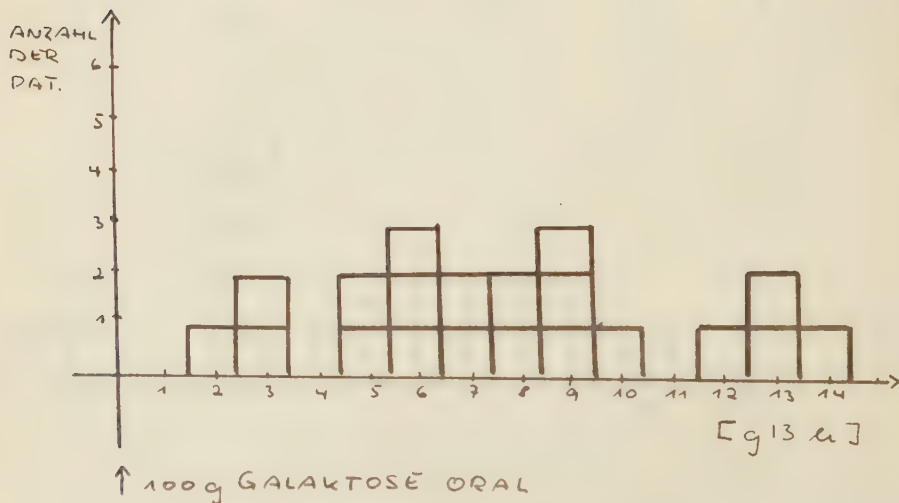


3) Probe III am Ende der klinischen Behandlung

Graphische Darstellung Nr. 15 und Nr. 16

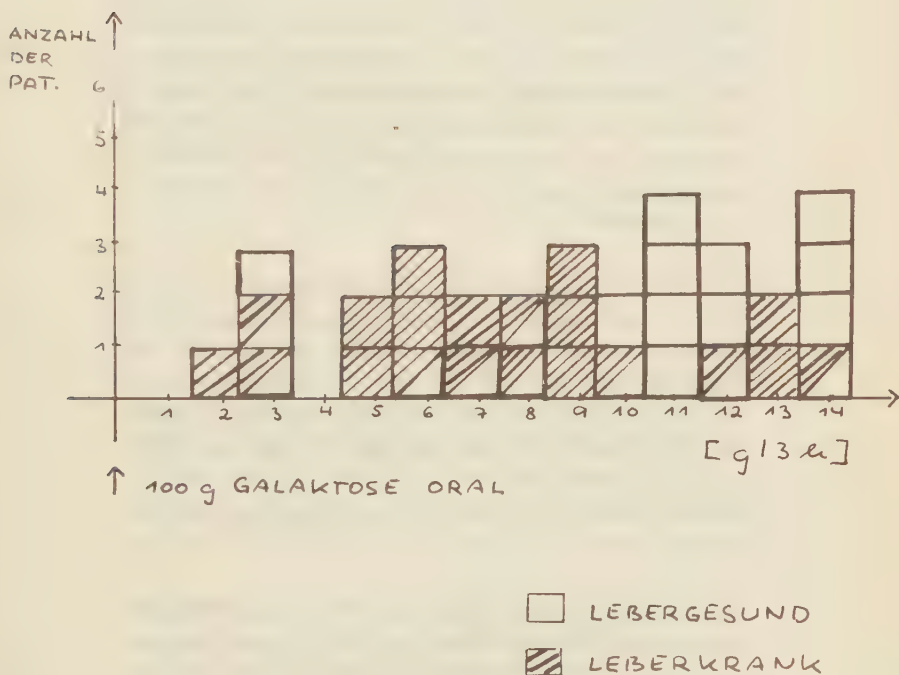


Die errechneten Mittelwerte aus den Proben I, II und III bei den Leberkranken ergeben folgendes Bild:



Um einen unmittelbaren optischen Vergleich der Urinausscheidung bei leberkranken und lebergesunden Personen vornehmen zu können, haben wir die Mittelwerte der Leberkranken und die Werte der Lebergesunden zusammen in ein Schema gezeichnet:

Graphische Darstellung Nr. 17



C) Statistische Auswertung

Mit Hilfe von statistischen Methoden wollen wir prüfen, ob sich die ermittelten Werte der Leberkranken, die nach bestimmten Kriterien bereits als leberkrank definiert wurden, von den gewonnenen Werten der Lebergesunden unterscheiden oder ob die gefundenen Unterschiede der Mittelwerte rein zufällig bedingt sind.

Zur Prüfung dieser Hypothesen müssen wir statistische Verfahren auswählen, welche Unterschiede zwischen zwei Stichproben mit hinreichender Sicherheit ermitteln bzw. zufallsbedingte Abweichungen aufzeigen. Unter der Voraussetzung, daß die ermittelten Werte bei den Gesunden und den Leberkranken einer Normalverteilung entsprechen, können wir ein parametrisches Prüfverfahren wählen.

Bei unserer geringen Anzahl von Stichproben ist der t-Test nach STUDENT auch wegen seiner einfachen Durchführung geeignet. Da es aber nicht ohne weiteres ersichtlich ist, daß alle Werte der Kranken und Gesunden aus einer Population stammen, müssen wir den t-Test bei heterogener oder bei homogener Varianz durchführen. Zur Prüfung der Homogenität brauchen wir nur die beiden Varianzen s_1^2 und s_2^2 der Stichproben mit dem F-Test vorher zu prüfen.

Nach dieser Prüfung wollen wir die gefundenen Werte der Galaktosekonzentration im Blut der Leberkranken, welche nach der oralen Galaktosebelastung mit 100 g reiner Galaktose bei Beginn der Erkrankung (Probe I), in der Mitte (Probe II) und am Ende der Erkrankung (Probe III) enzymatisch bestimmt wurden, mit den Werten der Lebergesunden vergleichen bzw. auf mögliche Unterschiede prüfen.

Unsere Annahmen werden durch das Aufstellen und Prüfen der Nullhypothesen mit dem t-Test statistisch gesichert.

Aufstellung der Nullhypothese

Die mit der angegebenen Methode gewonnenen Werte der Galaktosekonzentrationen im Blut bei Lebergesunden und Leberkranken unterscheiden sich nicht. Die beobachteten Unterschiede sind rein zufällig bedingt.

Vor der Prüfung mit dem t-Test prüfen wir die Homogenität bzw. die Heterogenität der Stichproben mit dem F-Test. Bevor wir die einzelnen Tabellen der F-Werte bei Probe I, II und III bringen, wollen wir ein Beispiel ausführlich darstellen.

Der F-Test errechnet sich nach folgender Formel:

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

wobei s_1^2 und s_2^2 die Varianzen der beiden Stichproben sind, die miteinander verglichen werden sollen. In unserem Fall ist die Streuung des Nüchternwertes der Galaktosekonzentration der 20 Lebergesunden $s = 5,76$ und die Streuung des Nüchternwertes der Leberkranken in Probe I $= 6,69$.

$$\text{Der F-Wert ist demnach } \frac{6,69^2}{5,76^2} = \frac{44,76}{33,18} = 1,35.$$

Der Wert 1,35 muß bei 19 Freiheitsgraden ($df = n-1$) in der F-Tabelle nachgeschlagen werden. Hier ist ersichtlich, daß alle Werte, die größer sind als 2,17 ($p = 0,05$) bzw. 3,03 ($p = 0,01$), sich auf dem 5- bzw. 1 %-Niveau signifikant unterscheiden. Das heißt, die beiden Stichproben gehören zwei verschiedenen Populationen an. In unserem Fall ist der F-Wert 1,35, und

damit gehören die Nüchternwerte der Leberkranken und Lebergesunden einer Population an. Sie müssen daher zur Errechnung des t-Testes in die Formel für homogene Varianz eingesetzt werden. Im anderen Fall ist die Formel für heterogene Varianz anzuwenden.

Tabelle der errechneten F-Werte in Probe I (bei Beginn der Erkrankung)

Zeit (min)	F-Wert	
nüchtern	$\frac{6,69^2}{5,76^2} = 1,35$	> 1 % (hoV)
20	$\frac{32,20^2}{10,54^2} = 9,25$	< 1 % (heV)
30	$\frac{43,05^2}{15,15^2} = 8,07$	< 1 % (heV)
45	$\frac{52,20^2}{21,44^2} = 5,89$	< 1 % (heV)
60	$\frac{57,75^2}{23,9^2} = 5,83$	< 1 % (heV)
75	$\frac{54,60^2}{27,2^2} = 4,04$	< 1 % (heV)
90	$\frac{48,9^2}{28,08^2} = 3,05$	< 1 % (heV)
120	$\frac{46,65^2}{24,45^2} = 3,64$	< 1 % (heV)
150	$\frac{61,25^2}{17,04^2} = 13,4$	< 1 % (heV)
180	$\frac{62,90^2}{17,04^2} = 13,4$	< 1 % (heV)

heV = heterogene Varianz; hoV = homogene Varianz

Tabelle der errechneten F-Werte in Probe II (Mitte der Erkrankung)

Zeit (min)	F-Wert			
nüchtern	$\frac{5,76^2}{5,72^2}$	=	1,02	> 5 % (hoV)
20	$\frac{20,3^2}{10,54^2}$	=	3,7	< 1 % (heV)
30	$\frac{25,25^2}{15,15^2}$	=	2,78	< 5 % (heV)
45	$\frac{25,8^2}{21,44^2}$	=	1,44	> 5 % (hoV)
60	$\frac{32,8^2}{23,9^2}$	=	1,88	> 5 % (HoV)
75	$\frac{39,48^2}{27,2^2}$	=	2,18	< 5 % (heV)
90	$\frac{42,60^2}{28,08^2}$	=	2,32	< 5 % (heV)
120	$\frac{46,70^2}{24,45^2}$	=	3,66	< 1 % (heV)
150	$\frac{40,8^2}{19,7^2}$	=	4,3	< 1 % (heV)
180	$\frac{39,8^2}{17,04^2}$	=	5,45	< 1 % (heV)

hoV = homogene Varianz; heV = heterogene Varianz

Tabelle der errechneten F-Werte in Probe III (Ende der Erkrankung)

Zeit (min)	F-Wert			
nüchtern	$\frac{5,58^2}{5,76^2}$	=	0,94	> 5 % (hoV)
20	$\frac{10,54^2}{8,85^2}$	=	1,46	> 5 % (hoV)
30	$\frac{15,63^2}{15,15^2}$	=	1,06	> 5 % (hoV)
45	$\frac{30,00^2}{21,44^2}$	=	1,96	> 5 % (hoV)
60	$\frac{31,26^2}{23,9^2}$	=	1,70	> 5 % (hoV)
75	$\frac{32,85^2}{27,2^2}$	=	1,46	> 5 % (hoV)
90	$\frac{44,40^2}{28,08^2}$	=	2,50	< 5 % (heV)
120	$\frac{36,35^2}{24,45^2}$	=	2,21	< 5 % (heV)
150	$\frac{38,16^2}{19,72^2}$	=	3,76	< 1 % (heV)
180	$\frac{32,55^2}{17,04^2}$	=	3,66	< 1 % (heV)

hoV = homogene Varianz; heV = heterogene Varianz

Prüfung der Nullhypothese mit dem t-Test

Zur besseren Anschaulichkeit wollen wir ein Beispiel durchrechnen:

1. Formel zur Berechnung des t-Wertes bei homogener Varianz und gleichem Stichprobenumfang

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2}{n}}}$$

2. Formel zur Berechnung des t-Wertes bei heterogener Varianz und gleichem Stichprobenumfang:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2}{n}}}$$

3. Berechnung der Freiheitsgrade (df)

- a) bei homogener Varianz

$$df = 2n - 2$$

- b) bei heterogener Varianz

$$df = n - 1 + \frac{2n_2 - 2}{\frac{\frac{s_1^2}{2}}{s_2^2} + \frac{\frac{s_2^2}{2}}{s_1^2}}$$

Wir vergleichen den Nüchternwert der Leberkranken in Probe I mit dem der Lebergesunden.

Wie auf Seite 42 ersichtlich, liegt hier eine homogene

Varianz vor. Damit sind die ermittelten Werte in die entsprechende Formel einzusetzen.

$$df = 38$$

$$t = \frac{11,62 - 8,2}{\sqrt{\frac{6,69^2 + 5,76^2}{20}}}$$

$$t = 1,72$$

$$5 \% < 1,72 < 10 \%$$

Ergebnis:

Der gefundene Wert kommt mit einer Wahrscheinlichkeit zwischen 5 bis 10 % vor. Die Nullhypothese kann mit dieser Wahrscheinlichkeit beibehalten werden. Der Nüchternwert der Leberkranken und der Lebergesunden unterscheidet sich nicht. Die auftretenden Unterschiede sind rein zufällig bedingt.

Statistischer Vergleich der Mittelwerte von Leberkranken und Lebergesunden (Probe I):

Zeit (min)	Lebergesunde $\bar{x}$ (mg %)	Leberkranke $\bar{x}$ (mg %)	t-Wert	p
nüchtern	8,2	11,62	1,72	> 10 %
20	23,36	80,50	7,57	< 1 %
30	36,93	119,30	8,17	< 1 %
45	51,5	145,50	7,64	< 1 %
60	62,5	208,40	10,4	< 1 %
75	69,71	233,50	12,0	< 1 %
90	76,60	256,25	14,2	< 1 %
120	60,40	214,00	13,0	< 1 %
150	42,50	164,10	8,4	< 1 %
180	27,50	125,50	6,72	< 1 %

Ergebnis:

Mit Ausnahme des Nüchternwertes unterscheiden sich die Mittelwerte der Lebergesunden signifikant auf dem 1 % Niveau von den Mittelwerten der Leberkranken in Probe I bei Prüfung mit dem t-Test.

Statistischer Vergleich (t-Test) der Mittelwerte der Lebergesunden und Leberkranken in Probe II:

Zeit (min)	Lebergesunde $\bar{x}$ (mg %)	Leberkranke $\bar{x}$ (mg %)	t-Wert	p
nüchtern	8,2	20,12	7,45	< 1 %
20	23,23	72,18	6,5	< 1 %
30	36,93	96,40	9,05	< 1 %
45	51,5	132,05	10,6	< 1 %
60	62,5	161,98	11,03	< 1 %
75	69,71	189,40	11,2	< 1 %
90	76,60	214,5	12,1	< 1 %
120	60,40	173,5	9,6	< 1 %
150	42,50	133,65	9,01	< 1 %
180	27,56	88,72	5,05	< 1 %

Ergebnis:

Die Mittelwerte der Leberkranken in Probe II (Mitte der klinischen Erkrankung) unterscheiden sich signifikant auf dem 1 % Niveau von den Mittelwerten der Lebergesunden bei der Prüfung mit dem t-Test.

Statistischer Vergleich (t-Test) der Mittelwerte der Lebergesunden und Leberkranken in Probe III:

Zeit (min)	Lebergesunde $\bar{x}$ (mg %)	Leberkranke $\bar{x}$ (mg %)	t-Wert	p
nüchtern	8,2	14,31	2,24	> 5 %
20	23,23	52,5	9,58	< 1 %
30	36,93	72,5	7,34	< 1 %
45	51,5	112,00	7,45	< 1 %
60	62,5	132,00	7,8	< 1 %
75	69,71	154,00	8,9	< 1 %
90	76,60	185,86	9,3	< 1 %
120	60,40	132,35	7,35	< 1 %
150	42,50	119,25	8,0	< 1 %
180	27,56	73,88	5,63	< 1 %

Ergebnis

Die Mittelwerte der Leberkranken in Probe III (Ende der Erkrankung) unterscheiden sich - mit Ausnahme des Nüchternwertes - signifikant auf dem 1 % Niveau von den Mittelwerten der Lebergesunden bei Prüfung mit dem t-Test.

C Vergleich der Urinausscheidung der Leberkranken und Lebergesunden

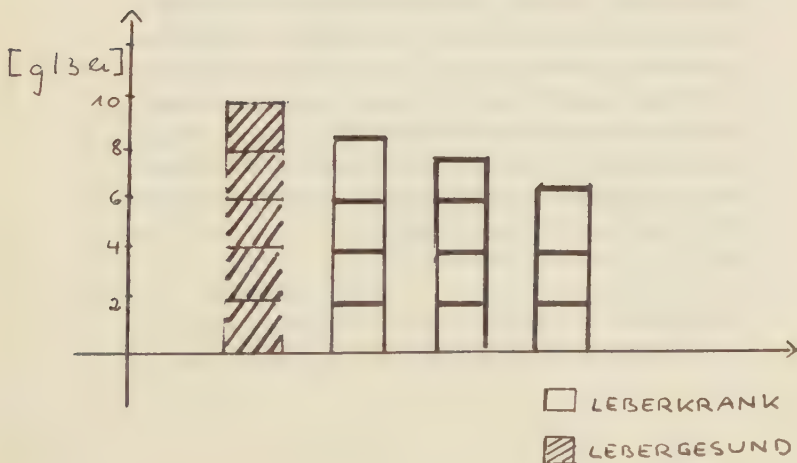
Die Urinausscheidung nach der Galaktosebelastung mit 100 g Galaktose, die in 500 ml Tee gelöst war, betrug im Durchschnitt bei den Lebergesunden $\bar{X} = 10,05 \text{ g} \pm 3,24$.

Dieser Wert soll mit den einzelnen Mittelwerten der Leberkranken in Probe I (am Anfang der Erkrankung), in Probe II (in der Mitte der Erkrankung) und in Probe III (am Ende der Erkrankung) verglichen werden.

Die Mittelwerte betrugen

in Probe I	$\bar{X} = 8,40$ $s = \pm 4,90$
in Probe II	$\bar{X} = 8,02$ $s = \pm 3,52$
in Probe III	$\bar{X} = 6,51$ $s = \pm 3,21$

Graphische Darstellung Nr. 18



Diese Ergebnisse bedürfen keiner weiteren statistischen Berechnung mehr, da sie die Unzulänglichkeit, die Urinausscheidung als Kriterium einer Leberfunktionsprüfung zu benutzen, eindeutig demonstrieren. Der errechnete Mittelwert der Galaktoseausscheidung im Urin nach 100 g oraler Galaktosebelastung bei den Lebergesunden liegt in allen Fällen höher als bei den Leberkranken. In Probe II und Probe III ist der Wert der Leberkranken sogar signifikant auf dem 1 % Niveau geringer als der Mittelwert der Lebergesunden. Für die vermehrte Galaktoseausscheidung der Lebergesunden müssen andere Parameter verantwortlich gemacht werden. Die Leberfunktion bleibt bei der Messung der Galaktoseausscheidung nach oraler Belastung mit 100 g Tee unberücksichtigt.

Der Mittelwert der Galaktoseausscheidung nach Belastung mit 40 g Galaktose, die in 500 ml Tee gelöst waren, betrug $\bar{X} = 0,75 \text{ g} \pm 0,68$. bei den lebergesunden Patienten.

Da wir bei unseren leberkranken Patienten neber der dreimaligen Durchführung mit 100 g Galaktose die Galaktoseprobe mit 40 g nur noch bei wenigen Patienten durchführen konnten, müssen wir im Rahmen dieser Arbeit auf einen Vergleich mit den Gesunden verzichten. Immerhin erscheint uns bei Messung der Galaktoseausscheidung im Urin die orale Belastung mit 40 g besser zu sein. Kein lebergesunder Patient hatte mehr als 3 g ausgeschieden. Der Mittelwert von 0,75 g ist gering und entspricht den Erwartungen.

d Vergleich der Galaktosewerte mit anderen klinischen und histologischen Befunden

Um unseren Galaktosebelastungstest auf seine Objektivität, Zuverlässigkeit und Gültigkeit prüfen zu können, müssen wir die gefundenen Werte mit anderen klinischen und histologischen Ergebnissen vergleichen. Das Ziel des Testes soll es ja sein, Schädigungen der Leberfunktion aufzuzeigen, wodurch Schlüsse auf die pathologisch-anatomische Schädigung gezogen werden können. Bei kritischer Sicht muß uns dieses Verfahren jedoch zweifelhaft erscheinen.

Wie bereits ausgeführt, glauben wir nicht, exakte differentialdiagnostische Schlüsse aus unserer Leberfunktionsprobe ziehen zu können. Wir vermögen nur über das Ausmaß der funktionellen Schädigung des Kohlenhydratstoffwechsels, genauer gesagt, des Galaktosestoffwechsels des betreffenden Patienten Aussagen zu machen. Wieweit aber diese Funktionsbeeinträchtigung durch entzündliche, toxische Veränderungen oder durch Metastasen bedingt ist, läßt sich zunächst nicht ersehen. Außerdem müssen diese Schädigungen nicht gleichermaßen zu Funktionsbeeinträchtigungen anderer Stoffwechselbelastungen der Leber führen. Die weitere Frage ist, ob es zulässig ist, den histologischen Befund als Kriterium für die Validität eines Testes zu verwenden, der etwas über den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber aussagt. Ein solcher Vergleich würde die Anerkennung einer erfolgreichen Methode der pathologischen Anatomie bedeuten: der Schluß von der Struktur auf die Funktion. Da aber die Bedeutung der Struktur als Funktionsträger nicht eindeutig geklärt ist, können wir diese Voraussetzungen nicht ohne weiteres anerkennen (siehe dazu in den Prolegomena zur Allgemeinen Pathologie von

Letterer (26)).

Trotzdem ergibt sich die Notwendigkeit, daß unsere Ergebnisse an einem Außenkriterium überprüft werden. Da aber in der Klinik neben Transaminasen, Eiweißlabilität, Bromsulphthaleinproben nur noch die histologischen Befunde in der Leberdiagnostik relevant sind, wollen wir trotz unserer Einwände die Galaktosämiewerte diesen Befunden gegenüberstellen.

Galaktosekonzentration im Blut 90 min nach oraler Belastung (100 g in 500 ml Flüssigkeit) bei Beginn der klinischen Erkrankung (Probe I) im Vergleich zu anderen Untersuchungen bei den 20 leberkranken Patienten

Pat. Nr.	Alter (J.)	Gesamt- bilirubin (mg %)	SGOT IE/l	SGPT IE/l	90 min-Wert (mg %)
1	27	1,16	22	30	274
2	65	13,9	716	583	336
3	63	16,3	1340	895	325
4	57	11,05	620	493	223
5	62	0,82	34	48	257
6	45	14,6	336	269	239
7	32	2,5	141	95	199
8	64	6,80	27	47	290
9	57	0,8	113	142	279
10	49	20,3	283	328	276
11	63	12,75	850	930	239
12	24	11,80	515	381	241
13	45	9,75	440	112	177
14	52	8,5	418	410	298
15	23	7,4	52	166	182
16	35	16,9	335	448	260
17	13	1,5	44	57	192
18	67	4,5	68	52	230
19	21	1,3	19	22	334
20	69	5,3	104	95	235

Galaktosekonzentration im Blut nach 90 min in der Mitte der klinischen Erkrankung (Probe II) im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen bei den 20 leberkranken Patienten

Pat. Nr.	Alter (J.)	Gesamt- bilirubin (mg %)	SGOT IE/l	SGPT IE/l	90 min-Wert (mg %)
1	27	4,15	64	95	228
2	65	9,7	595	657	243
3	63	9,26	1340	895	261,5
4	57	2,43	33	64	189
5	62	1,1	19	19	320
6	45	6,5	74	113	215
7	32	1,8	116	186	111
8	64	9,4	22	18	240
9	57	0,82	37	37	235
10	49	11,4	127	247	221
11	63	2,0	36	58	206
12	24	2,7	19	22	232
13	45	1,54	41	28	178
14	52	1,8	25	32	281
15	23	2,7	18	34	173
16	35	3,6	34	53	241
17	13	0,6	7	8	156
18	64	2,5	116	98	222
19	21	0,85	9	11	266
20	69	2,3	78	84	175

Galaktosekonzentration im Blut nach 90 min am Ende der klinischen Erkrankung (Probe III) im Vergleich zu den anderen Untersuchungen bei den 20 leberkranken Patienten

Pat. Nr.	Alter (J.)	Gesamt- Bilirubin (mg %)	SGOT IE/l	SGPT IE/l	90 min-Wert (mg %)
1	27	0,99	9	4	314
2	65	4,7	354	412	267
3	63	4,81	112	75	179
4	57	1,75	15	25	105
5	62	0,78	9	11	157
6	45	3,62	55	90	142
7	32	1,1	23	40	140
8	64	5,6	112	113	165
9	57	0,85	34	37	175
10	49	3,8	54	152	312
11	63	1,5	37	78	222
12	24	1,9	29	80	190
13	45	1,25	33	64	281
14	52	1,4	16	12	179
15	23	1,2	16	20	139
16	35	1,7	12	24	-
17	13	0,60	15	12	-
18	64	1,8	62	48	191
19	21	0,8	12	11	195
20	69	1,5	36	43	-

Histologischer Befund der in den vorstehenden drei
Tabellen aufgeführten Patienten:

Pat.-Nr.	Histologischer Befund (wurde nur einmal erhoben)
1	Akute Hepatitis
2	Subchronische Hepatitis mit Übergang in Cirrhose
3	Schwere chronische Hepatitis
4	Akute Hepatitis bei massiver Verfettung
5	Hepatitis, mittelstarke Verfettung
6	Akute Hepatitis
7	Subchronische Hepatitis
8	Starke cholestatische, geringe interlobu- läre Entzündung
9	Akute Hepatitis
10	Akute Hepatitis
11	Akute Hepatitis
12	Akute Hepatitis
13	Subchronische Hepatitis
14	Mittelschwere, subchronische, vorwiegend interstitielle Hepatitis
15	Akute Hepatitis
16	Akute Hepatitis, geringfügige Verfettung, angedeutete Siderose
17	Akute Hepatitis
18	Chronisch eitrige periportale und inter- lobuläre Entzündung mit Cholestase
19	Chronische Hepatitis
20	Akute Hepatitis

III Diskussion der Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Der Höchstwert der Galaktosämiekurven ist bei allen Patienten nach 90 min erreicht. Bei den Lebergesunden betrug dieser Wert $76,6 \text{ mg \%} \pm 28,08$, bei den leberkranken Patienten in Probe I, am Anfang der klinischen Behandlung, $256,25 \text{ mg \%} \pm 48,90$; in Probe II, in der Mitte der klinischen Behandlung, $214,5 \text{ mg \%} \pm 42,6$; in Probe III, am Ende der klinischen Behandlung, $185,86 \text{ mg \%} \pm 44,4$.

Da sich dieser 90-Minutenwert bei allen Proben statistisch als signifikant erweist, wollen wir ihn als das wichtigste Kriterium unserer Leberfunktionsprobe zwischen dem Kollektiv lebergesunder und leberkranker Patienten verwenden.

Das stimmt durchaus mit den Ergebnissen von ROMMEL und GRIMMEL (33,34) und von UEXKUULL und WAGNER (45) überein, die den 90-Minutenwert als den wichtigsten Bezugspunkt annehmen. Dieser Wert erfüllt alle Voraussetzungen, die an eine diagnostisch wertvolle Aussage gestellt werden. Mit Hilfe des 90-Minutenwertes kann mit ausreichender Sicherheit eine Unterscheidung zwischen leberkranken und lebergesunden Patienten erfolgen.

Jedoch liegt unser 90-Minutenwert höher und ist bei allen Proben der Gipfelwert, während bei den aufgeführten Arbeiten der Maximalwert sich bei den leberkranken Patienten manchmal bis auf 120 min verschiebt.

Als Erklärung muß einmal auf die verschiedene Menge Galaktose und die unterschiedliche Methodik der Galaktosebestimmung im Blut hingewiesen werden. Nach den Erfahrungen von FÖRSTER, HASLBECK und MEHNERT (10), die verschiedene Mengen (40, 100, 200 g) exogener Galaktose zugeführt haben, war die orale Galaktosebelastung mit 100 g Galaktose, die in 500 ml Tee gelöst waren, als

optimal zu betrachten. Zum anderen benutzten wir zur photometrischen Bestimmung der Galaktose im Blut die beschriebene modifizierte Methode von SØNDERGAARD, die bekanntlich die Galaktose indirekt mißt. Die Bestimmung erfolgt mit Glukoseoxydase-Peroxydase, wobei zuerst die Glukose wegoxydiert wird und dann der verbleibende Wert der Galaktose photometrisch bestimmt wird.

An diesen Werten müßte eigentlich noch eine Korrektur vorgenommen werden durch Abzug des unspezifischen, nicht durch Galaktose bedingten Nüchternwertes vom photometrisch bestimmten Galaktosewert. Wir verzichten aber bewußt auf eine Korrektur dieser Art, weil diese verbesserten Werte keine erhöhte Aussagekraft oder Sicherheit des Tests zulassen, was ROMMEL und GRIMMEL (32) 1966 nachweisen konnten. Obwohl es nach den Untersuchungen von HARTMANN (14) keine endogene Galaktoseserumkonzentration geben soll, haben wir bei den lebergesunden Patienten einen Galaktosenüchternwert von $8,2 \text{ mg \%} \pm 5,76$ und bei den leberkranken Patienten in Probe I einen Galaktosenüchternwert von $11,62 \text{ mg \%} \pm 6,69$ in Probe II von $20,12 \text{ mg \%} \pm 5,7$ und in Probe III von $14,31 \text{ mg \%} \pm 5,58$ festgestellt. Das stimmt durchaus mit den Ergebnissen von ROMMEL und GRIMMEL (32) 1966 überein, ohne daß dafür eine Erklärung gegeben werden kann. Neben der starken biologischen Streuung der Galaktosekonzentration bei Lebergesunden ist die Galaktosämiekurve bei den Leberkranken vorwiegend von der Art und dem Ausmaß der Schädigung angängig.

Die höchsten Werte der Galaktoseprobe fanden MEHNERT et alii (29) bei der akuten und chronischen Hepatitis. Wie diese Untersuchung demonstriert, ist es außerordentlich schwierig, mit dem angegebenen Belastungstest

zwischen den verschiedenen Lebererkrankungen zu differenzieren. Brauchbare Ergebnisse ließen sich auch hier nur für die akuten und chronischen Formen der Hepatitis und der Lebercirrhose ermitteln. Diabetiker oder Patienten mit Fettleber können mit dem oralen Galaktosebelastungstest nicht erfaßt werden. Da uns die Schwierigkeit, den morphologischen Befund bei der Leberbiopsie als Kriterium für die Validität der Galaktoseprobe zu verwenden, bekannt ist, haben wir darauf verzichten müssen, bestimmten morphologischen Veränderungen ein bestimmtes Ausmaß an funktionellen Beeinträchtigungen gegenüberzustellen. Unsere Aussagen beziehen sich nur auf unsere untersuchten Patienten, bei denen histologisch meistens eine chronische Form der Hepatitis gefunden wurde.

Wir glauben im Gegensatz zu den meisten aufgeführten Autoren nicht, daß man mit dem oralen Galaktosebelastungstest zwischen den einzelnen Lebererkrankungen differenzieren kann.

Unsere Ergebnisse berechtigen uns nur, den Galaktosestest als empfindliche Suchreaktion bei Leberaffektionen und zur Verlaufskontrolle zu verwenden. Da alle Untersuchungen, die auch mit intravenöser Galaktosebelastung in letzter Zeit durchgeführt wurden (10), keine besseren Ergebnisse bringen, empfehlen wir unseren oralen Galaktosebelastungstest mit 100 g Galaktose, die in 500 ml Tee gelöst sind, unter den beschriebenen standardisierten Bedingungen durchzuführen und neben dem Nüchternwert nur noch den 90-Minutenwert zu bestimmen. Alle Werte, die unseren Mittelwert der Leberkranken aus den drei verschiedenen Proben erreichen, müssen als pathologisch angesehen werden. Dieser Wert beträgt $218,87 \text{ mg \%} \pm 45,3$. Der 90-Minutenwert bei den Lebergesunden betrug $76,6 \text{ mg \%} \pm 28,08$. Außerdem haben wir

zum ersten Mal mit dem oralen Galaktosebelastungstest eine klinische Verlaufskontrolle vorgenommen. Am Anfang (Probe I), in der Mitte (Probe II) und am Ende der stationären Behandlung (Probe III) haben wir den Test mit 100 g Galaktose durchgeführt. Dabei ergab sich nicht nur eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, wir fanden auch, daß die Galaktosämiekurven am Ende des stationären Aufenthaltes zum Teil immer noch hoch waren, obwohl die Transaminasen oder andere Funktionsproben der Leber schon durchaus normale Werte erreichten. Das interpretieren wir als Empfindlichkeit der angegebenen Funktionsprobe bzw. der länger bestehenden Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Diese Beobachtung wird von MEHNERT, HASLBECK und FÖRSTER (29) bestätigt.

Beim Vergleich mit den Galaktoseausscheidungen im Urin müssen wir feststellen, daß es hier mit den Galaktosämiekurven nicht zu einem Vergleich kommen kann, weil die gefundenen Ergebnisse nicht interpretiert werden können. Der Mittelwert der Galaktoseausscheidung bei den leberkranken Patienten bei Gabe von 100 g Galaktose war in allen Proben gegenüber der Urinausscheidung der Lebergesunden erniedrigt. Die Galaktoseausscheidung im Urin muß daher von anderen Faktoren als einer Leberschädigung abhängen.

Es ist interessant festzustellen, daß wir mit der alten Methode, der oralen Galaktosebelastung mit 40 g in 500 ml Tee, bessere Ergebnisse erreichten. Die ausgeschiedene Menge an Galaktose wurde polarimetrisch bestimmt. Wie MEHNERT et alii (29) zeigen konnten, wird auch keine Verbesserung erzielt, wenn die ausgeschiedene Menge an Galaktose im Urin enzymatisch bestimmt wird.

Somit ist die Unbrauchbarkeit der Bestimmung der

Galaktoseausscheidung im Urin als Parameter einer
Leberschädigung erneut bewiesen.

IV Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein oraler Galaktosebelastungstest mit 100 g Galaktose, die in 500 ml Tee gelöst waren, bei lebergesunden und leberkranken Patienten durchgeführt. Neben der photometrischen Bestimmung der Galaktose mit Glukoseoxydase-Peroxydase nach einer modifizierten Methode von SØNDERGAARD (39) bestimmten wir polarimetrisch die Galaktoseausscheidung im Urin nach Belastung mit 40 g und 100 g Galaktose.

Diese Galaktosebelastung führten wir bei 20 Lebergesunden einmal und bei 20 Leberkranken insgesamt dreimal durch, am Anfang (Probe I), in der Mitte (Probe II) und am Ende (Probe III) der klinischen Behandlung.

Die Galaktosämiekurven der leberkranken Patienten unterscheiden sich bis auf den Nüchternwert signifikant auf dem 1 %-Niveau, bei Prüfung mit dem t-Test. Der Maximalwert der Galaktosämiekurven war bei allen Patienten nach 90 min. erreicht. Da sich dieser Wert statistisch als am zuverlässigsten erweist, wollen wir den 90-Minutenwert als das wichtigste Kriterium unserer Leberfunktionsprobe verwenden, um zwischen leberkranken und lebergesunden Patienten unterscheiden zu können.

Bei der Urinausscheidung konnte kein Unterschied zwischen Leberkranken und Lebergesunden gefunden werden. Damit ist die Unbrauchbarkeit der Bestimmung der Galaktoseausscheidung im Urin als Parameter einer Leberschädigung erneut bewiesen.

Wie sich aus dem Vergleich mit anderen Laboruntersuchungen (Transaminasen, Bilirubin, histologischer Befund) ergibt, ist die orale Galaktosebelastungsprobe mit 100 g Galaktose

durchaus geeignet, in der Leberdiagnostik eingesetzt zu werden, weil es bis jetzt noch keine spezifische Leberfunktionsprobe des Kohlenhydratstoffwechsels mit genügender Empfindlichkeit bei Lebererkrankungen gibt. Unsere Untersuchungen belegen in Übereinstimmung mit den aufgeführten Autoren die Brauchbarkeit und Aussagekraft des angegebenen Galaktosebelastungstestes.

Durch seine einfache Durchführung ist er für den klinischen Routinebetrieb gut geeignet.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1 ALEXANDER, M. Virusisolierungen bei Pat. mit
Hepatitis infectiosa. Verhand-
lungen d. Deutschen Gesellschaft
f. Inn. Med., 73. Kongreß in
Wiesbaden, J.F. Bergmann-Verlag,
München 1967, 231-234

- 2 BAISSETT, A.M. New Galactose test for differen-
ALTHAUSEN, T.L. tiation of obstructive from
COLTRIN, G.C. parenchymatous jaundice. Amer.
J.Dig.Dis. 8, 432, 1941

- 3 BAUER, R. Über alimentäre Galactosurie bei
Ikterus catarrhalis. Deutsche
Med. Wschrift. II.Bd., 1908,
1505-1507

- 4 BRÜHL, W. Über die Leistungsfähigkeit der
Leberfunktionsdiagnostik, Thera-
pie des Monats, 13, 62, 1963

- 5 BRÜHL, W. Falsche Ergebnisse der Leber-
funktionsproben bei bioptischen
Lebergesunden. Münch. Med. Wschr.
105, 286-289, 1963

- 6 CORI, C.F. The fate of sugar in the animal
body. I. The rate of absorption
of hexoses and pentoses from the
intestinal tract. J.of Biol.Chem.
Vol. 66, 691-715, 1925

- 7 FISCHER, W. Stoffwechsel der Galaktose und
WEINLAND, H. ihrer Derivate, Georg-Thieme-Verl.
Stuttgart, 1965

- 8 FISCHER, W. Quantitative Bestimmung der Galaktose mittels Galaktose-Oxydase aus *Dactylium dendroides*. II. Messung der Galaktosekonzentration in Serum und Harn. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Phys.Chem. 331, 54, 1964
- 9 FORSANDER, O.A. The galactose tolerance test as a measurement of the redox potential of the liver. Scand. Clin. Inv. 18 Suppl. 92, 143-144, 1966
- 10 FÖRSTER, H. Untersuchungen an gesunden und an leberkranken Pat. nach intravenöser und oraler Galaktosebelastung. Verhdl. d. Deutsch. Ges. f. Inn.Med., 73. Kongreß Wiesbaden, Verlag Bergmann, 1967
- 11 FÖRSTER, H. Über den Wert der Galaktosebelastungsprobe bei enzymatischer Bestimmung der Galaktose im Blut Dt.Med.Wschr. 93, Nr. 40, 1968, 1899-1905
- 12 GIANIRACUSA Diagnostik management of patients with jaundice; J.Amer.Med.Ass. 134, 589, 1957
- 13 GOHR, H. Bedeutung des Leberstoffwechsels und Beurteilung der Leberkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Leberfunktionsproben. Wiss. Beiblatt zur Materia Medica Nordmark, Nr. 40, Jan. 1964

- 14 HARTMANN, A.F. Further observations on the metabolism of galactose in infants and children. J. Pediastr. 44, 499, 1954
- 15 HAWORTH, J.G. Variation of the oral galactose tolerance test with age. J. Pediastr. 63, 276, 1963
- 16 HENNING, R. Die intravenöse Galaktosebelastung. Med. Welt 1, 7-9, 1969
- 17 HJELM, M. Change in the elimination rate from blood of intravenous injected galactose during the neonatal period. Scand. J. Clin. Lab. Invest-Suppl. 92, 18, 126 - 131, 1966
- 18 HOLDSWORTH, C.D. The adsorption of monosaccharids in men. Clin. Science 27, 371, 1964
- 19 JETZLER, A. Beitrag zur funktionellen Leberdiagnostik. Ztschr. Klin. Med. 111, 48-70, 1929
- 20 KALK, K. Die Krankheiten der Leber, in: WILDHIRT, E. Klinik der Gegenwart, Bd. VII, 1958, Urban u. Schwarzenberg-Verl.
- 21 King, E.J. An intravenous galactose tolerance test. Lancet 2, 543, Nov. 2, 1940
- 22 KISTLER, H. Disaccharid-Malabsorption-Syndrom als Ausdruck intestinaler Enzymopathien. Internist 7, Heft 5, 242-250, 1966
- 23 LINDNER, H. Wert und Grenzen der Leberblindpunktion. Med. Welt, 8, 422-423, 1969

- 24 LUCHENAUER, C. Versuche zur Galaktosebelastung
Gastroenterologica Basel, 75,
193, 1949
- 25 LUDWIG, H. Zur Technik und Bewertung der
Galaktoseprobe. Ztschr. Klin.
Med. 141, 758, 1942
- 26 LETTERER, E. Allgemeine Pathologie. G.Thieme
Verlag 1959
- 27 LUNDQUIST, F. Metabolism of carbohydrates in
the normal liver and under the
influence of ethanol and hor-
mones. Scand. Lab. Clin. Invest.
Vol. 18, Suppl. 92, 47-61, 1966
- 28 MCLAGAN, N.F. Laboratory Tests in the Diagno-
sis of liver diseases. Brit.Med.
J. 2, 14, 353, 1944
- 29 MEHNERT, H. Über den Wert der Galaktosebe-
lastungsprobe bei enzymatischer
HASLBECK, M. Bestimmung der Galaktose im Blut
FÖRSTER, H. Dt. Med. Wschr. Jg. 93, N 40,
1899-1905, 1968
- 30 POLLAK, F. Die kombinierte Wasser-Galaktose-
belastung als neue Leberfunk-
tionsprobe. Ein Beitrag zur Diag-
nostik der Lebercirrhose. Klin.
Wschr. II, 1251, 1937
- 31 POLLAK, F. Beitrag zur Leberfunktionsprüfung
mittels intravenöser Galaktoselö-
sung, II. Teil, Wien. Arch. Inn.
Med. 22, 317, 1932
- 32 ROMMEL, K. Oraler Galaktosetoleranztest. Med.
GRIMMEL, K. Klinik, 61, 1735-1738, 1966

- 33 ROMMEL, K. Beeinflussung der Galactose-
GRIMMEL, K. resorption durch Glucow. Kli-
BURKHARDT? H. nisch-Experimentielle Unter-
MELANI, F. suchung einer Milchtolerenz.
FAY, Ch. Med.Klinik 63, 456-460, 1968
- 34 ROMMEL, K. Der intravenöse Galaktosetole-
BÖHMER, R. ranztest als Leberfunktionspro-
ADAM, W.W. be. Schw.med.Wschr. 97, 15
484-487, 1967
- 35 ROMMEL, K. Laktose-Galaktosemalabsorption
GRIMMEL, K. im Erwachsenenalter. Med. Welt
ADAM, W.E. 22, 1376-1383, 1967
- 36 ROMMEL, K. Enzymatische Galaktosebestim-
Bernt, E. mung im Blut und oraler Galak-
SCHMITZ, F. tose-Toleranztest. Klin.Wschr.
GRIMMEL, K. 46, 17, 936-940, 1968
- 37 SCHMIDT, F.W. Leberfunktionsdiagnostik, Inter-
nist 8, JgHeft 12, 431-438, 1967
- 38 SEGAL, S. Galactose Conversion to D-Xylulose.
CUATRECASAS, P. An Alternative Route of Galaktose
Metabolisme. Science, Vol 53,
549-551, 1966
- 39 SØNDERGAARD, G. Micromethod for determination
of blood galactose by means of
glucoseoxydase and anthron
(NOTATIN). Scand.J.Clin.Lab.
Invest.10, 203-210, 1958
- 40 TENGSTRÖM, B. An intravenous galactose tole-
rance test with enzymatic deter-
mination of galactose. A com-
parison with other diagnostic
aids in hepatobiliary diseases.
Scand.Clin.Lab.Invest.Vol. 16,
Suppl. 92, 132-141, 1966

- 41 TYGSTROP, N. Determination of the hepatic elimination capacity (L_m) of galactose by single injection. Scand.J.Clin. Invest. 18, Suppl. 92, 118, 1966
- 42 TYGSTROP, N. Kinetics of galactose elimination. Acta Physiol. Scand. 32, 354, 1954
- 43 TYGSTROP, N. Galactose blood clearance as a measure of hepatic blood flow. Clin.Science, 17, 1, 1958
- 44 TYGSTROP, N. The effect of ethanol on galactose elimination in man. J.Lab. Clin.Med. 59, 102, 1962
- 45 UEXKÜLL, Th.v. Galactosämietest als Leberfunktionsprobe. Münch.Med.Wschr. 105, 1593, 1963
- 46 WALDSTEIN, S.S. Demonstration of hepatic maximum removal capacity (L_m) for galactose in humans. J.Lab.Clin. Med. 55, 462-475, 1960

Frau Professor Dr. med. M. Alexander danke ich für die Überlassung des Themas, den vielfachen Rat und ganz besonders für ihre ständige Hilfsbereitschaft bei der Überwindung von auftretenden Schwierigkeiten.

Meinem Mann danke ich für seine liebevolle Anteilnahme.

L e b e n s l a u f

Am 30. April 1943 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. Waldemar Block und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Günther, in Bitche geboren.

Nach Besuch der Volksschule und des Menzelgymnasiums in Berlin legte ich im Jahre 1962 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin, an der ich im Sommersemester 1969 mein Staatsexamen bestand.

